Aus dem Kinderkrankenhaus Berlin - Lichtenberg.
Dirigierender Arzt: Prof. Dr. Doxiades.

Beitrag zur Frage der Panmyelophthise an Hand zweier Fälle im Kindesalter

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

GERHARD HEILMANN

aus Chemnitz.

Tag der Promotion: 12. März 1941

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 459

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Referent: Prof. Dr. Doxiades

Korreferent: Prof. Dr. Zeiss

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550807_0169

In den Charité-Annalen des Jahres 1888 beschreibt Ehrlich das Krankheitsbild eines 21jährigen Mädchens, das an häufigen starken Uterusblutungen litt. Er stellte einen äußerst reduzierten Blutbefund fest (213 360 Erythrozyten mit mäßiger Poikilozytose und Polychromatophilie, ohne kernhaltige Erythroblasten; die Leukozyten waren auf ca. 2110 herabgesetzt, was er freilich nicht zahlenmäßig angab, was man sich aber aus der Erythrozytenzahl errechnen kann, deren Verhältnis zu den Leukozyten er angab. Die Auszählung ergab 80 Lymphozyten, 14 Neutrophile, 6 Monozyten). Er schloß bereits intra vitam auf Grund des Blutbefundes auf eine mangelhafte Umwandlung des Fettmarkes in rotes Mark, wie sie sonst bei Anämien auftritt.

„Ich stellte daher mit Bestimmtheit die Diagnose, daß die Umwandlung des Fettmarkes in rotes Mark eine mangelhafte sein werde." Der autoptische Nachweis des Femur gab ihm recht, „indem sich im Mark des Femur am oberen Ende ein schwefelgelbes, am unteren Ende nur rötlich-gelbes Mark vorfand". Ehrlich gab diesem Krankheitsbild den Namen „aplastische Anämie". Er hielt sie für eine primäre Markerkrankung.

Während Ehrlich, und später auch Bloch und Schaumann, nur das Mark untersuchten, was bei dem Alter ihrer Patienten unter normalen Verhältnissen nicht mehr dauernd hämatopoetisch tätigt ist, griff Engel im Jahre 1900 auch auf das dauernd blutbildende Mark der Rippen zurück. Er konnte „beim Pressen auf mehrere Rippen nur eine schmutzig graue, wässerige Flüssigkeit herausdrücken, in welcher keine einzige Zelle erkannt werden konnte", während der aus den Markräumen der Rippen gesunder Individuen herausgepreßte „Saft" einen breiigen, zähen Tropfen bildet. Nun war der Beweis einer Schädigung des blutbildenden Knochenmarks mit aller Deutlichkeit erbracht.

Kurpjuweit, Hirschfeld, der nur „mit Kraftanstrengung" etwas aus den Rippenmarkräumen herauspressen konnte, Luksch und Stefanowics bestätigen als erste die Untersuchungen Engels. Daß es sich um die Erkrankung des Knochenmarks handelt, konnte somit als erwiesen gelten.

Aubertin und Vaquez beschrieben 1904 eine „anemie pernicieuse essentielle sans reaction de la moelle osseuse et des autres organes hématopoiétiques" mit entsprechend autoptischem Befund. Aber Aubertin wies darauf hin, daß auch symptomatisch aplastisch-anämische Blutbilder entstehen. Er erwähnte das Myelom, das multiple Chlorom, die lymphatische Leukämie. Und im gleichen Jahr beschrieb Senator einen Fall mit aplastischem Blutbild, bei dem er eine allgemeine lymphoide Umwandlung des Knochenmarks vorfand: es handelte sich um eine aleukämische medulläre Lymphadenose.

Die Diskussion über die Aetiologie der Erkrankung erhob sich. Doch wir wollen uns zuvor das Krankheitsbild der aplastischen Anämie näher betrachten!

1. Das weiße Blutbild zeigt eine Leukopenie, die oft extreme Grade annimmt, ohne Linksverschiebung. Es findet sich eine relative Lymphozytose, die meist sehr ausgeprägt ist. Trotzdem ist die absolute Lymphozytenzahl meist herabgesetzt. Das Fehlen der Eosinophilen ist charakteristisch.
2. Die Anämie nimmt oft höchste Grade an; dabei zeigen sich keine Zeichen einer Regeneration (keine Vermehrung der vitalfärbbaren Roten, keine Polychromasie, keine Makrozyten und Normoblasten).
3. Die Thrombopenie ist besonders deutlich und charakteristisch.
4. Als deren Folge treten mannigfaltige Zeichen hämorrhagischer Diathese auf.
5. Zeichen erhöhten Blutuntergangs sind nicht zu finden: keine Vermehrung des Bilirubingehaltes im Serum, keine Gallenfarbstoffausscheidung im Urin, keine Hyperkoprocholie. Die Hämosiderose der Leber und Milz, die oft anzutreffen ist, ist nicht als Ausdruck erhöhten Blutzerfalls zu bewerten, sondern nach Eppinger Zeichen einer Minderwertigkeit der Kupfferschen Sternzellen und der Milzendothelien bei verminderter Eisenverwertung seitens des hämatopoetischen Apparates.
6. Als klinische Symptome müssen neben der Anämie und der Hautblutungen allgemeine Schwäche und Krankheitsgefühl genannt werden; oft sind Leber- und Milztumor vorhanden, oft septische Temperaturen, die freilich nicht zum eigentlichen Krankheitsbild gehören.
7. Nekrotisierende Angina und ulceröse Schleimhautprozesse werden später oft beobachtet.

8. Pathologisch-anatomisch liegt eine allgemeine Knochenmarksaplasie vor, wobei aber betont werden muß, daß einzelne umschriebene hämatopoetisch funktionierende Herde die Diagnose nicht umzuwerfen brauchen. Die lymphatischen Elemente im Knochenmark sind meist deutlich vermehrt.

Im Kampf der Meinungen, der sich um das Wesen der aplastischen Anämie bald erhoben hatte, gebührt Frank besondere Beachtung. Bevor wir uns aber den Ausführungen Franks zuwenden, wollen wir uns die Anschauungen vergegenwärtigen, denen er seine Auffassung entgegenstellte, denn aus der Gegnerschaft gegen andere Auffassungen sind seine Meinungen besonders deutlich zu erkennen.

Nägeli hält die aplastische Anämie für eine biologische Variante beliebiger Anämieformen. Als ihre Ursache sieht er nur die ausbleibende Umwandlung des Fettmarks der großen Röhrenknochen in Zellmark an, somit das „Versagen einer biologischen Reaktion".

Lazarus sieht in der aplastischen Anämie nur eine aplastische Abart der Erythropoese.

Türk betont, es sei eine hämolytische Anämie mit fehlender oder mangelnder Regeneration, „eine sowohl klinisch, als blutmorphologisch, als pathologisch-anatomisch wohlumschriebene Gruppe von Anämien". Trotzdem Türk an die hämolytische Natur der aplastischen Anämie glaubt, hält er sie nicht für eine Abart der Perniciosa.

Hirschfeld ist zusammen mit Pappenheim der Ansicht, daß man zwei Gruppen aplastischer Anämien unterscheiden müsse: erstens die, welche Endzustände oder Abarten einer kryptogenetischer Anämie vom hyperchromen Typus Biermer sind, und solche hypochromer Natur, welche eine bekannte Ursache haben.

Für die erste Gruppe führt Hirschfeld einen Fall an, wo sich einer Biermer-Anämie in ein aplastisches Blutbild mit entsprechendem Knochenmarksbefund umwandelte. Aplastische Anämien nach Puerperalfieber, Schwangerschaft, Angina, Dermatitis und die Bothriocephalusanämie von Krantz führt er als der zweiten Gruppe angehörig auf. In erster Hinsicht glaubt Hirschfeld an eine Blutschädigung, erst in zweiter Hinsicht auch an eine Knochenmarksschädigung. Freilich kommt er nicht darum, auch eine primäre angeborene oder erworbene asthenische Beschaffenheit des Knochenmarks anzunehmen. Als mögliche Erklärung dafür schreibt er: „Es gibt

ja auch angeborene oder erworbene Schwächezustände anderer Organe." Seine Anschauung, die aplastische Anämie sei zweifellos hämotoxischer Natur, wegen der häufig beobachteten Siderose innerer Organe, bringt ihn in besonderen Widerspruch zu Frank.

Frank benutzt direkt die Ausführungen Hirschfelds und Pappenheims, um im Gegensatz dazu seine Meinungen darzutun. Er stellt die hämorrhagische Diathese in den Vordergrund seiner Betrachtungen und betont, daß diese schon vor Ausbruch des Leidens vorhanden sein kann. Grund für die hämorrhagische Diathese ist der Blutplättchenmangel, der ja zu den wichtigsten Symptomen der Krankheit gehört. Dieser nun ist Folge einer myelotoxischen Noxe, die die Knochenmarksriesenzellen, die Mutterzellen der Blutplättchen, geschädigt hat. Wirkt diese Noxe weiter auf das Knochenmark ein, so können ihr auch die granulierten Elemente des Blutes und deren Stamm- und Bildungszellen (Myelozyten und Myeloblasten) zum Opfer fallen, und so kann sich das Bild der Aleukia hämorrhagica, wie Frank das Krankheitsbild benennt, entwickeln. Es sind auch Fälle beschrieben, die deutlich zeigen, daß die Thrombozyto- und Leukopenie der Anämie vorausgeht, und oft erschien die hämorrhagische Diathese als erstes Krankheitszeichen. Die ähnliche Wirkung der Noxe auf diese beiden Knochenmarksbestandteile läßt sich gut mit der Anschauung Nägelis erklären, daß Blutplättchen und weiße Blutzellen entwicklungsgeschichtlich denselben Ursprung im Knochenmark haben. Schließlich wirkt die Noxe weiterhin aber auch, nach den Ausführungen Franks, auf die Erythropoese ein. Er erkennt somit die Anämie sowohl als posthämorrhagisch, als auch als myelophthisisch an. Im Gegensatz zu Türk und Hirschfeld nennt Frank die Aleukia haemorrhagica eine Leukotoxikose, während er die Biermersche Anämie als Erythrotoxikose bezeichnet. Er nimmt also scharf gegen die Anschauung Stellung, daß die perniciöse Anämie Biermer und die Aleukia haemorrhagica etwas Gemeinsames haben, sondern stellt sie sogar im Gegensatz zueinander. Dagegen bringt er sie mit dem morbus Werlhof in Verbindung, indem er behauptet, daß die gleiche Noxe, die durch Schädigung der Knochenmarksriesenzellen den morbus Werlhof hervorruft, bei weiterer Einwirkung die Aleukia haemorrhagica auslöst.

Aetiologisch spricht sich Frank für ein endogenes Gift aus. Aber auch Arsen, Typhustoxin, Benzol und Röntgenstrahlen könnten die gleiche Wirkung entfalten. Ja, zur Benzolvergiftung sagt er: „Hier ist exotoxisch beim Menschen der Idealtyp der hämorrhagischen Aleukie verwirklicht."

Nach dem Erscheinen der Arbeiten Franks wendete sich das Interesse ganz der Aetiologie der Krankheit zu, und man versuchte, dadurch ihrem Wesen näherzukommen. So machte man für das Auftreten aplastischer Blutbilder mechanische Momente und wiederholten Blutentzug verantwortlich, beschrieb die auffällige Wirkung verschiedener Gifte der Außenwelt und die von Krankheitserregern, die der anfangs in ihrer Gefährlichkeit noch nicht erkannten Röntgenstrahlen, und schließlich konnte man an der Bedeutung der Konstitution nicht achtlos vorübergehen.

Als mechanische Ursache des Sistierens der Knochenmarkstätigkeit, das schließlich zu einem aplastischen Blutbild führen muß, führt Sonnenfeld die Osteosclerose und die Tumoren des Knochenmarks auf. So tiefeingreifende Veränderungen infolge dieser Erkrankungen dürften freilich kaum vorgekommen sein. Askanazy stellt der anämisierenden Osteosclerose die sekundär osteosclerosierende Anämie gegenüber. Deutlicher als in jedem anderen Fall ist es aber hier, daß das aplastische Blutbild nur symptomatisch auftritt, daß man höchstens von einer Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks sprechen kann, nicht aber von einem Erlöschen desselben. Die oft weitgehenden Anämien bei Leukämie sind nicht durch Verdrängung hervorgerufen, sondern sind notwendige Folgeerscheinung der allgemeinen Erkrankung des blutbildenden Apparates.

Ob eine posthämorrhagische Anämie aplastisch werden kann, versuchten Blumenthal und Morawitz zu erweisen. Sie unterernährten Tiere und entzogen ihnen wiederholt größere und kleinere Blutmengen. Bei zwei Versuchen erreichten sie eine Erschöpfung des erythropoetischen Systems, zugleich Granulozytenschwund und lymphoide Zellenvermehrung. Bei jungen Tieren gelang ihnen das nicht. Von Frank, Eppinger, Sonnenfeld u. a. wird dieser Gedanke abgelehnt. Umfangreiche Tierversuche in Amerika durch Whipple und seine Mitarbeiter bestätigen, daß trotz wiederholter großer Blutentziehung die Regenerationsfähigkeit des Blutes durch passende Ernährung gut erhalten werden kann.

Während die rein mechanische Wirkung der Verdrängung und der Blutentzug nur von zweifelhafter Bedeutung ist, kommt exogenen Giften eine hervorragende Stellung zu. Und zwar ist es das Benzol, dessen diesbezügliche Wirkung schon 1897 von Santesson beobachtet und beschrieben wurde. Selling machte 1910 die gleichen Beobachtungen. An Arbeiterinnen,

die sich in Fabrikräumen aufhalten mußten, in denen Benzol sich verflüchtigte, studierten sie die chronische Benzolvergiftung, die zu dem Krankheitsbild der aplastischen Anämie führt. Daß es wirklich das Benzol war, was diese verheerenden Wirkungen ausübte, stellte Selling durch eindeutige Versuche klar. Durch Benzolinjektionen im Tierversuch glückte es ihm, das weiße Blutbild auf ein Minimum herabzudrücken. Frank schreibt über diese Versuche mit Genugtuung, daß dabei erst Hämorrhagien (Plättchenverminderung) auftraten, daß dann vorerst das weiße Blutbild litt, während das rote Blutbild wesentlich langsamer abfiel. Er sieht in diesen Versuchen die experimentelle Bestätigung seiner Anschauung über die hämorrhagische Aleukie. Hat er ja auch über die chronische Benzolvergiftung gesagt: „Hier ist exotoxisch beim Menschen der Idealtyp der hämorrhagischen Aleukie verwirklicht." Daß es sich bei chronischen Benzolvergiftungen wirklich um die Vernichtung des blutbereitenden Knochenmarkes handelt, ist auch autoptisch erwiesen.

Von einer Vielzahl von Autoren sind Fälle aplastischer Anämie infolge Benzolvergiftung beschrieben worden. Osato, Hashimoto und Takigawa behaupten, daß in Europa und Amerika, Erdteilen, in denen Fleischkost bevorzugt wird, viel Fälle von Perniciosa und wenig von aplastischer Anämie vorkämen, während das Verhältnis dieser Erkrankungen zueinander in Japan, einem Land ausgesprochenster Pflanzenkost, ein umgedrehtes sei. Sie bringen diese Beobachtung mit dem oben geschilderten Auftreten aplastischer Anämie durch Benzolvergiftung in Zusammenhang, da Benzol, aus Steinkohle gewonnen, auch ein Pflanzenabkömmling ist.

Nach wiederholten antiluetischen Kuren mit Salvarsan sind ebenfalls der aplastischen Anämie ähnliche Krankheitsbilder öfters beobachtet und beschrieben worden, so von Gorke, Baar und Bock und Wiede. Ob die im Salvarsan enthaltene Benzolkomponente oder die Kombination von Benzol mit Arsen diese Wirkungen ausübt, muß dahingestellt bleiben. Bemerkenswert ist aber, daß es sich hier immer nur um wiederholte antiluetische Kuren handelte.

Isaak und Möckel beschreiben die Schädigung der blutbildenden Knochenmarkstätigkeit bei Kaninchen infolge Saponinvergiftung.

Die Wirkung bakterieller Gifte ist der des Benzols und Salvarsans nicht ohne weiteres an die Seite zu stellen, denn die Bakterien und ihre Gifte lösen so mannigfaltige Reaktionen,

die sich auch gegenseitig beeinflussen, im Körper aus, daß die Betrachtung nur des Knochenmarks einseitig wäre. Doch hat Hirschfeld nach der Injektion von abgetöteten Typhusbouillonkulturen bei Kaninchen die Umwandlung roten Knochenmarks in Fettmark beobachtet. Sternberg prüfte diese Versuche und konnte sich nicht recht davon überzeugen. Auch Hirschfeld hatte diesen Erfolg nicht ein zweites Mal. Roger und Josuë hatten bei ihren Versuchen mit Staphylokokken-Infektionen den gegenteiligen Erfolg. Sie fanden einen Schwund des Fettmarks infolge Proliferation der Bildungszellen der Granulozyten und Monozyten. Herz schildert einige Fälle eitriger Infektion, die mit tödlicher Anämie zugleich auftraten. Er erinnert auch an den von Grawitz beschriebenen Fall, in dem durch septische Infektion eine Reduzierung der Erythrozyten auf 10 Proz. erfolgte. So kommt er zu dem Schluß, daß durch bakterielle Infektion oder durch fortgesetzte Resorption toxischer Substanzen eine schwere tödliche Anämie, die unter dem Bild der aplastischen Anämie verläuft, entstehen kann. Daß im Verlauf schleichender infektiöser Prozesse weitgehende Schädigungen des Blutbildes eintreten können, werden wir später noch besonders erwähnen.

Freilich erheben wir unter dem Einfluß Franks die Frage: Was ist Ursache und was Wirkung? Konnten diese Infektionen etwa erst ihre Wirkungen entfalten, weil die Anfänge oder die Bedingungen einer aplastischen Anämie schon zugrunde lagen, oder hat sich die aplastische Anämie durch die Besonderheit der Infektion herausgebildet?

Eine ganz zweifellos eindeutige Rolle bei der Vernichtung blutbildenden Knochenmarks spielen die Röntgenstrahlen. Ihre Wirkung, die sie besonders auf jugendliche Zellen ausüben, muß für die blutbildende Funktion des Knochenmarks verheerend sein, wenn dies längere Zeit ungeschützt ihnen ausgesetzt wird. Bei der Autopsie des Röntgenologen Dr. Tiraboschi durch Gavazzani und Minelli ist das mit aller Deutlichkeit erwiesen worden. Dr. Tiraboschi hatte sich 15 Jahre lang ohne Schutz den Röntgenstrahlen preisgegeben. Die Autopsie ergab völligen Schwund des blutbildenden Knochenmarkgewebes. Heinecke konnte auch im Tierversuch bei Kaninchen, Ratten und Mäusen eine fast völlige Zerstörung des Knochenmarks und im Blutbild hochgradige Leukopenie erzeugen. Milchner und Mosse stellten fest, daß bei geeigneter Dosierung die Hb-führenden Zellen viel resisten-

ter gegen Röntgenstrahlung sich erweisen als die Zellen der myeloiden Reihe.

Pappenheim, Plesch, Hirschfeld, Meidner und Rosenow stellten Versuche mit Thorium X an und kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Bei der Besprechung der Aetiologie der aplastischen Anämie habe ich bis jetzt den Begriff der Konstitution mit Absicht noch nicht so hervorgehoben, wie es ihm zugekommen wäre. Das Bild der aplastischen Anämie läßt sich aus äußeren Noxen allein nicht erklären — ausgenommen seien lediglich die Fälle intensiver chronischer Benzol- und Röntgeneinwirkung, deren Schädigung vielleicht kein Körper widerstehen kann —, sofern nicht die besondere Reaktionsbereitschaft des Organismus mit in Betracht gezogen wird. Wieviel Salvarsan-Kuren z. B. werden doch gemacht, aber nur selten findet eine so tiefgreifende Beeinträchtigung der Knochenmarkstätigkeit statt! Die Bedeutung der Konstitution ist auch für andere Blutkrankheiten schon hervorgehoben worden. So hat Nägeli bei seiner Einteilung der Anämien in der ersten Gruppe die konstitutionell bedingten zusammengefaßt, in der er neben anderen die hämolytische Anämie und die Chlorose aufführt. Baar weist auf die Anämien bei Kindern mit allgemeinen Degenerationszeichen hin (Ohrmißbildungen, hydrocephaler Schädel, Epikanthus, Genitalhypoplasien). Diese blieben trotz jahrelanger Behandlung unverändert und heilten meist mit der Erstarkung des Organismus. Er nennt ferner die Anämie bei Myxödem. Auch in der akuten Leukämie sei eine besondere Reaktionsform eines dazu disponierten Individuums auf einem meist septischen Infekt zu sehen.

Bickel hatte beobachtet, daß die Eltern und Geschwister einer an aplastischer Anämie (autoptisch aleukämische Lymphadenose) Verstorbenen Leukopenien aufwiesen, ohne daß sich irgend welche Krankheiten manifestierten. Holler sah zwei Schwestern mit Glanzmannscher Thrombasthenie, in deren Ascedenz (Mutter und Vater waren Geschwisterkinder) mütterlicher wie väterlicher Seite hämorrhagische Diathese gehäuft vorkam. Auch Riemschneider betont familiäre Häufung.

Während einwandfrei feststeht, daß die Mitbeteiligung der Konstitution nicht zu umgehen ist, ist die Beantwortung der Frage nicht so leicht zu geben, welche Rolle der Konstitution zufällt. Ist die Bedeutung der äußeren Schädigung ausschlaggebend, während die der Konstitution nicht so hoch zu veran-

schlagen ist, oder tritt die äußere Schädigung als auslösende Ursache hinter der Wichtigkeit der Reaktionsform des Körpers zurück? Ja, gibt es vielleicht Fälle, bei denen eine äußere, auslösende Ursache nicht gefunden werden kann und bei denen somit die Krankheit als notwendige Folge der Konstitution aufgefaßt werden muß?

Die Beantwortung der Frage gibt uns keine Entscheidung, denn wir müssen feststellen: es gibt sowohl Fälle, wo die auslösende Ursache, wie z. B. eine chronische Benzolvergiftung, das Imponierende ist, während wir bei anderen Fällen die Bedeutung der Konstitution mehr in den Vordergrund schieben müssen, und es sind auch Fälle bekannt, bei denen wir eine Erklärung für das Auftreten der Krankheit nur in der Konstitution suchen zu müssen glauben. Die Frage wurde laut: Handelt es sich bei all diesen Fällen denn um einunddieselbe Krankheit und sind wir berechtigt, allen denselben Namen beizulegen? Kleinschmidt und Opitz halten die Abtrennung der idiopathischen Form der aplastischen Anämie von entsprechenden symptomatischen Reaktionen für berechtigt und notwendig. Grosser und Ulrich schlagen die folgenden Bezeichnungen vor:

Symptomatische Aleukie,
panmyelophthisische Aleukie,
aplastische Anämie.

Die erste Benennung „symptomatische Aleukie" spricht für sich. Für die „panmyelophthisische Aleukie" ist das entscheidende Mitwirken einer klar erwiesenen Noxe gefordert, die zur Vernichtung des blutbereitenden Knochenmarks führt. Bei der „aplastischen Anämie", also ihrer „reinen, d. h. kryptogenetischen Form", die durchaus als Konstitutionskrankheit imponiert, kann nicht mehr von der Vernichtung des Knochenmarks die Rede sein, sondern nur von dessen Erlöschen; ja, eigentlich müßte Agenesie des Knochenmarks gefordert werden.

Die Einführung einer Unterteilung wird aber stets schematisierend und vergewaltigend wirken, denn es handelt sich ja stets nur um das Ueberwiegen des einen oder des anderen Faktors. 100prozentig eindeutige Fälle gibt es nicht, es müßte denn eine Agenesie des Knochenmarks vorliegen, für die die Bezeichnung „aplastische" Anämie dann voll und ganz zutreffend wäre. Denn auch für die sogen. idiopathische Form der aplastischen Aämie verlangt unser Kausalbedürfnis ein auslösendes Moment, auch wenn dies in der Anlage des Gesamtorganismus

begründet liegt, wobei ich z. B. an endokrine Minderwertigkeit denke, die dann durch erhöhte Lebensanforderungen zum Versagen führen kann. Die Bezeichnung „Panmeylopthise" scheint mir deshalb geeignet zu sein, da sie von den pathologisch-anatomischen Tatsachen ausgeht, allen diesen Fällen gerecht zu werden. Dem Kliniker bleibt es dann vorbehalten, von Fall zu Fall das Verhältnis der Bedeutung von Konstitution und Noxe zueinander abzuwägen.

Für die sogenannte reine Form der aplastischen Anämie im Sinne Ulrichs führt derselbe z. B. folgenden Fall an: Es handelt sich um ein zweijähriges Mädchen, aus dessen Familienanamnese die Konsanguinität der Eltern hervorzuheben ist. Die Eigenanamnese war ohne Bedeutung. Lediglich die vor fünf Monaten gut überstandene Pockenschutzimpfung und ein vor zwei Monaten überstandener katarrhalischer Infekt sind bemerkenswert.

Aehnlich liegt ein anderer Fall Ulrichs. Familienanamnese: Vater an Sepsis gestorben. Bruder soll blutarm sein. Die Eigenanamnese betont, daß er schwächlich, jedoch nie ernstlich krank war. Nach starker Erkältung mit Nasenbluten kam es zur eigentlichen Krankheit.

Lindquist beobachtete bei einem früher gesunden und rüstigen, aber immer etwas blassen 4½jährigen Knaben plötzlich das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese, die am 4. Krankheitstage zum Tode führte. Auffällig war, daß trotz äußerst reduzierter Zahl der roten und weißen Blutkörperchen hier 1 036 000 Thrombozyten gezählt wurden. Blutungszeit war trotzdem 34 Minuten. Die Autopsie ergab typische Befunde, keine Nekrosen. Lindquist bezeichnet diesen Fall als akutes Schlußstadium eines Leidens, das vorher nur keine klinisch deutlichen Zeichen gegeben hat.

Bei einem eindrucksvollen Fall, der von Oliveira berichtet wird, liegt anamnestisch eine schon lange Zeit hindurch aufgefallene Blässe vor. Auf eine Wurmkur hin traten blutige Durchfälle auf, die das eigentliche typische Krankheitsstadium einleiteten.

Benecke beschreibt Fälle, bei denen frühzeitig bemerkte hämorrhagische Diathese als einzig anamnestisch bedeutsames Moment erwähnt wird.

In der jüngst erschienenen Arbeit von Illing, in der auf die Entwicklung des Krankheitsbegriffes der Panm., auf ihre Symptomatologie, Aetiologie und Therapie eingegangen wird und dabei auch auf das Verhältnis der Panm. zum Infekt hin-

gewiesen wird, wird von 7 Fällen kindlicher Panm. aus der Leipziger Kinderklinik berichtet. Von diesen 7 Fällen dürften die Fälle I und II hier genannt werden. Es handelt sich um zehn- und elfjährige Mädchen, die vor der Erkrankung dauernd zunehmende Blässe zeigten, ohne daß man hierfür eine Erklärung finden konnte. Jlling schreibt jedoch zu diesen Fällen, daß es in Zukunft vielleicht doch möglich sein werde, derartig ätiologisch unklare Fälle auf eine septische Noxe zurückführen zu können. Die anderen der von Jlling genannten Fälle fanden ätiologisch ihre Erklärung mit Malaria, Lues und vorausgegangenen Infektionen anderer Art.

Aeußerst interessant ist in diesem Zusammenhang auch ein Fall von R. St. Harrison, der seit 1926 einen jungen Mann sorgfältig beobachtet und behandelt. Ohne anamnestische Besonderheiten hatte sich ein aplastisch-anämisches Blutbild entwickelt, in dem die Eosinen freilich stets vermehrt waren. Die Sternalpunktion ergab nicht gerade ein aplastisches, aber doch deutlich geschädigtes Mark, in dem die Eosinen deutlich vermehrt waren. Der junge Mann wird seitdem mit Bluttransfusionen (alle 14 Tage) „über Wasser gehalten".

Es sind dies Fälle, bei denen die Bedeutung der Konstitution ganz besonders beherrschend in den Vordergrund tritt, ja einzig verantwortlich für die Erkrankung zu sein scheint.

Ulrich fordert für diese „reine Form" der aplastischen Anämie nicht nur ein aregeneratorisches Blutbild, sondern auch einen im ganzen chronischen Verlauf und einen im wesentlichen negativen Allgemeinbefund. Erhebliche äußere Schadensursachen, akuter Beginn und verborgene Noxen müßten gegen die Diagnose sprechen, während natürlich thrombopenisch bedingte Blutungen und andere akute Erscheinungen, die mit Sicherheit erst später hinzugetretenen Sekundär-Infektionen zur Last gelegt werden können, mit ihr vereinbar blieben.

Wir möchten demnach die Aetiologie der Panmyelophthise in einer konstitutionell bedingten besonderen Reaktionsform des Knochenmarks oder eines übergeordneten Systems sehen, auf Grund derer Noxen die Ausbildung des Krankheitsbildes hervorrufen können oder müssen. Die Bezeichnung „Panmyelophthise" fühlen wir uns berechtigt, anderen Benennungen vorzuziehen. Sie geht von pathologisch-anatomischen Tatsachen aus und vereinigt damit die Bedeutung eines klinischen Syndrombegriffes, ohne sich auf ätiologische Momente festzulegen.

Die frühesten Autoren suchten den Angriffspunkt der Noxen, deren Schädlichkeit durch das Blutbild offenbar wird,

ihrer Anschauung gemäß beim Blut selbst. Die Klärung der Genese der Blutkörperchen brachte es mit sich, daß der Blick auf den Ort der Blutentstehung gelenkt wurde, also auf das Knochenmark. Dies war ja die große Tat Ehrlichs, daß er, durch das Blutbild veranlaßt, noch intra vitam des Patienten aussprach, daß die Funktion des Knochenmarks darniederliegen müsse. Aber ist nun das Knochenmark die letzte Instanz, an die wir uns zu wenden haben, oder sind etwa noch andere Organe oder Systeme übergeordnet und können für sein Versagen verantwortlich gemacht werden?

Frank war durch die Beobachtung leukopenischer Krankheitsbilder, bei denen sich ein Milztumor fand, ferner durch die Erscheinungen bei Röntgenbestrahlung der Milz und durch die Wirkungen der Milzexstirpation dazu veranlaßt worden, der Milz hierin eine ganz besondere Rolle zuzuschreiben. Er schreibt direkt von einer splenogenen Leukomyelotoxikose. Er sieht in gesteigerter Milzfunktion eine Hemmung der Marktätigkeit, dieselbe Wirkung, die die Röntgenbestrahlung der Milz hervorruft. Nach der Milzentfernung hingegen beobachtete er

1. Ansteigen der Erythrozyten beim Anämischen,
2. Auftreten von Normoblasten und Jolly-Körperchen,
3. krisenartige Vermehrung der Blutplättchen und
4. ein Einspielen des weißen Blutbildes: eine „Enthemmung" des Knochenmarks.

Durch obige Beobachtungen veranlaßt, glaubt Frank, daß eine Hemmung der Proliferation und letzten Endes Vernichtung des Markgewebes auf die Uebertreibung einer Milzfunktion zurückgeführt werden kann. Als Erklärung hierfür führt er aus: Den Zellen des retikuloendothelialen Systems in der Milz kommt neben ihrer Befähigung zur Phagozytose eine innersekretorische Tätigkeit zu; sie produzieren Stoffe (Leukosplenine), welche die Eigentümlichkeit haben, auf die Tätigkeit des Knochenmarks hemmend einzuwirken. Röntgenbestrahlung der Milz hat nun eine Ueberschwemmung des Organismus mit dem Milzhormon zur Folge, desgleichen alle Erkrankungen, die mit einer Splenomegalie verbunden sind, wie die Kala-Azar, Typhus, Lymphogranulomatose der Milz und der retroperitonealen Lymphdrüsen, auch Splenomegalie Gaucher, die luetischen Milztumoren und die malarischen Splenomegalien. Es findet bei diesen Erkrankungen eine Vermehrung der retikuloendothelialen Elemente der Milz statt und demzufolge eine Mehrproduktion

der das Knochenmark hemmenden Leukosplenine. Hypoleukie, Hypothrombie, ja schließlich Aleukia splenica ist die Folge dieser Hypersplenisation. Darin, daß Röntgenbestrahlung der Milz die gleiche Folge hat wie primäre krankhafte Splenomegalie, erkennt Frank den für seine Annahme „in biologischen Dingen erreichbaren Grad von Wahrscheinlichkeit".

Eppinger führt das Ansteigen der Thrombozytenzahl nach Splenektomie nur auf den Wegfall der Plättchenzerstörung in der Milz zurück und bestreitet eine Enthemmung des Knochenmarks. Durch seine Beobachtung der Wechselbeziehungen zwischen Knochenmark einerseits und Milz und Leber andererseits veranlaßt, fordert er für das Entstehen einer Panmyelophthise nicht nur ein konstitutionell minderwertiges Knochenmark, sondern auch eine funktionelle Minderwertigkeit der Kupfferschen Sternzellen und der Milzendothelien. Hierauf schiebt er auch die Eisenablagerungen in Leber und Milz, die fast regelmäßig bei Panmyelophthise gefunden werden. Sie seien nicht der Beweis für erhöhten Erythrozyten-Zerfall, sondern für das Unvermögen der retikuloendothelialen Zellen, das Eisen dem Aufbau neuer roter Blutkörperchen zuzuführen.

Auch Ulrich möchte den Angriffspunkt für das Entstehen aplastischer Blutbilder nicht nur im peripheren Blut und dem blutbereitenden Parenchym sehen, sondern vermutet den Ausgangspunkt feiner, übergeordneter Regulationsvorgänge, die humoral eine konstante Blutzusammensetzung aufrecht erhalten, im retikulo-endothelialen System. Er beruft sich dabei auf Aschoff, der das RES als Blutabbausystem dem Blutbildungssystem direkt gegenüberstellt und den histiozytären Zellen eine (verschiedenartige) Funktion als „Wächter und Regulatoren" des Blutes zuschreibt.

Wucherungen und Zeichen erhöhter Phagozytose-Tätigkeit retikulo-endothelialer Zellen ist wiederholt bei genauer geschilderten Fällen beschrieben worden.

Ulrich führt auch die Versuche von Schittenhelm und Erhart an, die durch hochgetriebene Speicherungen mit kolloiden Substanzen, die das RES belasten, ein Krankheitsbild hervorriefen, das der infektiösen Agranulozytose sehr nahe kam. Auch Müller und Komiya (zit. nach Osato) schädigten durch wiederholte Kollargol-Infusionen die Retikulo-Endothelien und erzeugten damit panmyelophthisische Bilder bei Tieren. Den Prototyp für einen elektiven Schaden des RES nennt Ulrich den morbus Gaucher. Dieser führe zu hochgradigsten Blutveränderungen. So möchte Ulrich überhaupt für ver-

schiedene Blutzusammensetzungsanomalien das RES (mit einer Vielgestaltigkeit der Reizbeantwortungen) verantwortlich machen.

Holler sah megalosplenische Zirrhosen und Indurationsprozesse des Pankreas häufig mit aplastisch-anämischen Blutbildern verlaufen. Er äußert hierzu, daß der Parenchymschwund und der Sklerosierungsprozeß des Retikulum auch auf die Teile des Retikulum im Knochenmark übergreift. Bei denselben Erkrankungen bemerkte er bei genügend langem Verlauf, daß auch häufig der Drüsenapparat des Magens in Mitleidenschaft gezogen wurde, so daß schließlich eine Anadenia gastrica nachzuweisen war. Diese Bemerkung weist uns hin auf eine Arbeit Baumanns.

Baumann geht von Arbeiten Hoffs, Rosenows u. a. aus, die eine zentral nervöse Regulierung der Zahl der Leukozyten als absolut gesichert betrachten. Das Zentrum der Leuko- und Erythrozytenregulation habe Hayashida in der Gegend des Tuber cinerum gefunden, von wo aus Nervenfasern durch das Rückenmark zum Ganglion coeliacum gängen und von dort zur Leber verliefen. Reizung dieses Zentrums führe zu Leukozytenzunahme, während seine Zerstörung Leukopenie zur Folge hätte. Tumoren im Zwischenhirn könnten zuweilen hochgradige Leukozytosen hervorrufen, auch ohne daß entzündliche Prozesse bestehen. Granulozytopenien, die bei Pyramidon- und Barbitursäurepräparaten mitunter auftreten, könnten durch deren zentrale Wirkung, die sich auch auf das blutregulierende Zentrum ausdehnte, hervorgerufen werden. Durch zentral-nervösen Einfluß dieser blutregulierenden Zentren würden gewisse humorale (hormonale) Stoffe frei, die von sich aus auf die blutbildenden Gewebe einwirkten, Leukopoetine von den Japanern benannt.

Baumann vermutete im Knochenmark solch leukozytensteigernde Wirkstoffe und isolierte einen wasserlöslichen Stoff, der bei Gesunden beträchtlichen Anstieg der Leukozyten hervorrief.

Von den leukozytensteigernden Wirkstoffen aus der Leber, welche man als Depotorgan dieses Stoffes auffaßt, isolierte Laland eine Substanz, die in einer Menge von 0,7 mg eine Leukozytose von 10—20 000 hervorrufen soll. Es wurde nun der Magen untersucht und aus der Magenschleimhaut ein Wirkstoff isoliert, der bereits nach Verabreichung von 30 mg eine beträchtliche Vermehrung der Leukozyten bewirkte. Am

stärksten wirksam schien der Wirkstoff aus der Schleimhaut der Magenmitte und des oberen Dünndarms zu sein, der bei einem Versuch die Leukozytenzahl innerhalb 6 Stunden bis 40 500 hinauftrieb. Man faßt deshalb Magen und Dünndarm als die Bildungsstätte des Wirkstoffes auf, die Leber als Depotorgan. Schädigung eines dieser Organe führe zur Verminderung des Wirkstoffes und damit zu Leukopenie.

Baumann vermutet die Anwesenheit des Wirkstoffes auch im Blut, parallel der Leukozytenmenge, und er erklärt hiermit die günstige Wirkung der Uebertragung von Leukämikerblut bei Granulozytopenien, die Schittenhelm 1936 erstmalig durchführte und auch später von Bock und Delgmann erfolgreich angewendet wurde.

Diese Erkenntnisse, daß eine Schädigung und Atrophie der Magenschleimhaut zu mangelnder Erzeugung des leukozytensteigernden Wirkstoffes und damit zum Abfall der Leukozytenzahl führe, verband man mit Untersuchungen von Keefer, Chester, Yang u. a., die ergaben, daß bei mit Vit. B_2-freier Kost gefütterten Tieren ein der menschlichen Granulozytopenie ähnliches Krankheitsbild erzeugt werden konnte. Durch Zulage Vitamin B_2-reicher Kost konnten die Krankheitserscheinungen wieder behoben werden. Baumann glaubt auf Grund der Beobachtungen der verschiedenen Autoren und seiner eigenen Versuche, daß der Körper aus der zugeführten Nahrung seine Stoffe, darunter auch den Vit.-B_2-Komplex zum Aufbau des leukozytensteigernden Wirkstoffes in der Magen- und Dünndarmschleimhaut nimmt, welcher dann der Leber und von dort aus dem Knochenmark zugeführt wird. Ein Fehlen des Vit.-B_2-Komplexes oder eine beträchtliche Schädigung oder Verkleinerung seiner Resorptionsstätte, also der Magen- und Dünndarmschleimhaut, kann somit zu Leukopenien führen. Für letzteres führt Baumann Leukopenien bei Perniciosa, chronischer Gastroenteritis, Typhus und Sprue an. Auch nach partieller und totaler Magenresektion (Tateno) traten Neutropenien ein.

Die Leber unterstehe aber nicht nur dem zentral-nervösen Einfluß, sondern sei auch abhängig von endokrinen Organen, worauf oft beobachtete Polyglobulie bei morbus Cushing, Neutropenie bei Hypophysen-Unterfunktion und Neutropenie bei Myxödem hinwiesen.

Wir haben uns somit mit der Aetiologie der Erkrankung befaßt und uns bemüht, aufzuzeigen, wo der Angriffsort etwaiger Umweltseinflüsse oder der Ausfluß einer minderwertigen Konstitution zu suchen möglich ist.

Wenn ich jetzt zur Abgrenzung der Panmyelophthise gegen andere Blutkrankheiten komme, so muß ich mich einiger Wiederholungen schuldig machen, hauptsächlich bei der ersten der zu besprechenden Krankheiten, der perniciösen Anämie vom Typ Biermer. Hirschfeld und ebenso Pappenheim hielten die aplastische Anämie für eine Abart der Biermerschen Erkrankung, da sie, durch die häufig beobachtete Siderose von Milz und Leber dazu verführt, ihren Grund auch bei ersterer in einem gesteigerten Blutzerfall vermuteten, wie er für letztere erwiesen ist. Der Uebergang einer Biermerschen Krankheit in aplastische Anämie ist von Hirschfeld, leider mangelhaft, beschrieben worden. Frank kommt das Verdienst zu, den grundlegenden Unterschied zwischen beiden Krankheiten deutlichst klargelegt zu haben. Bei der Biermerschen Perniciosa handelt es sich um erhöhten Zerfall roter Blutkörperchen. (Erythrotoxikose: Frank), während bei der hämorrhagischen Aleukie (wie Frank die Krankheit ja nannte) die Schädigung des weißen Blutbildes im Vordergrund steht (Leuko-myelotoxikose). Daß trotz allem bei der Perniciosa der Panmyelophthise ähnliche Blutbilder entstehen können, worauf Oliveira hinweist, bringt beide Krankheiten nicht einander näher.

Für die Differentialdiagnose sind die typischen Remissionen bei der Biermerschen Erkrankung von Bedeutung, die bei Panmyelophthise nicht beobachtet werden. Hämorraische Diathese mit Blutungen tritt bei ersterer höchstens ganz am Ende des Krankheitsverlaufes auf, während wir sie bei der Panm. schon vor der eigentlichen Erkrankung sehen. Charakteristisch für die Perniciosa sind die Zeichen erhöhten Blutzerfalls und das typische rote Blutbild, während wir bei der Panm. alle Zeichen einer Regeneration im Blutbild vermissen. Im weißen Blutbild und in der Zahl der Thrombozyten finden sich nur quantitative Unterschiede.

Der morbus maculosus Werlhof wird von Frank mit der Aleukia haemorrhagica in sehr enge Beziehungen gebracht. Frank faßt ihn als das Resultat derselben Noxe auf, die zur Al. haem. führt. Da er den Beginn der Al. haem. in einer Schädigung der Knochenmarksriesenzellen, den Mutterzellen der Blutplättchen sieht, der erst die Beeinträchtigung der Leuko- und Erythropoese folgt, so ist die Werlhofsche Erkrankung gewissermaßen eine Vorstufe zu ersterer. Die Noxe, die die Werlhofsche Thrombopenie hervorruft, führt schließlich zur hämorrhagischen Aleukie, wenn sie weiterhin auf den Organismus einwirkt. Kaznelson (zit. nach Holler) stellt die

Panm. zur Werlhofschen Krankheit in Gegensatz, indem er ausführt, daß bei ersterer ein verminderter Thrombozytenaufbau, bei letzterer ein vermehrter Thrombozytenverfall stattfindet. Lubarsch fand im Knochenmark der an Werlhofscher Krankheit Erkrankten vermehrte, aber funktionstüchtige granulafreie Riesenzellen, die entweder weniger Plättchen bilden oder deren Plättchen schneller zerfallen. Die Wirkung der Milzexstirpation, bei der oft ein Ansteigen der Blutplättchen beobachtet wurde, kann beide Anschauungen stützen, je nachdem, wie man die Tätigkeit der arbeitenden Milz auffaßt, in einer Hemmung der Knochenmarkstätigkeit oder nur im Abbau von Thrombozyten und anderer korpusculärer Elemente. Die Beobachtungen von Lubarsch bedeuten allerdings einen wesentlichen Unterschied der Werlhofschen Krankheit zur Panm., bei der wir Riesenzellen meist gar nicht vorfinden.

Die Agranulozytose steht ihrem ganzen Wesen nach der Panm. nahe. Auch sie stellt den Schwund bestimmter korpusculärer Elemente aus dem Blut dar, nämlich der granulierten. Nur die normale Anzahl roter Blutkörperchen und Blutplättchen trennt sie von der Panm. Und doch kommt bei länger dauerndem Verlauf, was nach Schultz' ursprünglicher strenger Symptomatologie freilich nicht mit der Krankheit zu vereinbaren ist, oft eine Anämie und sogar eine hämorrhagische Diathese hinzu. So muß es zu fließenden Uebergängen mit der Panm. kommen, wenn das Blutbild kein typisches ist. Das Vorkommen nekrotischen Zerfalls im Gebiet des lymphatischen Rachenringes ist bei beiden Krankheiten bekannt.

Einen kurzen akuten Verlauf, wie er für die Agranulozytose gefordert wird, sehen wir, vielleicht als akutes Schlußstadium einer schon lange bestehenden latenten Erkrankung, auch bei der Panm. Schultz forderte ursprünglich einen eigenen Erreger, er schied später zwischen echten (kryptogenetischen) und symptomatischen Agranulozytosen. Der Angriffspunkt irgend welcher Noxen muß auch hier im Knochenmark gesucht werden. Daß durch Benzolvergiftungen manchmal Agranulozytosen, manchmal Panm. erzeugt wurden, bringt beide Erkrankungen einander besonders näher. Wir wollen beide Krankheitsbilder beibehalten, ohne aber eine ätiologische Abgrenzung vornehmen zu können, und sind uns bewußt, daß es oft Grenzfälle geben wird.

Wir finden bei den typischen Fällen von Panm. fast stets eine relative Lymphozytose, wenn auch meist die absolute

Lymphozytenzahl herabgesetzt ist. Im Gegensatz dazu erwähnen Atrophie des lymphatischen Gewebes bei Panm. Herz und Osato, Hashimoto, Takigawa. Von Selling ist sie nur einmal bei experimentellen Benzolvergiftungen bemerkt worden. Auch bei Betrachtung der Knochenmarksbilder der meisten Fälle finden wir, daß die überwiegende Zahl der spärlich vorhandenen Zellen als Lymphozyten erkannt werden müssen. Aber nicht nur bei ausgesprochenen Panm. fiel diese Zunahme lymphatischen Gewebes auf, sondern auch schon bei gewissen Neugeborenen-, Frühgeburten- und alimentären Anämien fand Willy im Knochenmarkspunktat überwiegend Lymphozyten, die die normale Anzahl bedeutend überstiegen. Es hat also eine beträchtliche Zunahme der Lymphozyten im Knochenmark stattgefunden, da ihre Anhäufung in dem Gesunder außerordentlich selten gefunden wird (Zanaty). Umgedreht finden wir bei lymphatischen Leukämien stets eine Anämie und Granulozytenschwund vor, die aber nicht auf Verdrängung zurückgeführt werden können, sondern für deren Zustandekommen eine gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Systeme verantwortlich gemacht werden muß. Wahrscheinlich liegt ein tiefer liegender übergeordneter, vielleicht inkretorischer Regulationsmechanismus vor (Willy). Ein Fall von Herz zeigt das Zurückgehen des lymphatischen Gewebes infolge Ueberwiegen des myeloischen Gewebes. Auch hier wird wieder diese Wechselbeziehung deutlich. So unwahrscheinlich es erst vorkommen mag, kommen sich durch dieses Verhalten doch die beiden Krankheiten, die Panm., ein Schwund von Blutelementen, und die lymphatische Leukämie, eine Vermehrung solcher, einander näher, denn wir sehen mit der Anämie verknüpft ein stärkeres Hervortreten der Lymphozyten auftreten und umgedreht, je nachdem, was wir für das Primäre betrachten. Beide Erscheinungen gehören also zusammen. Fälle, die anfangs klinisch das Bild eines aregeneratorischen Zustandes zeigten, dann aber in eine hyperplastische Reaktion umschlugen, haben Brogsitter, v. Kreß, Seiler und Ulrich beschrieben. Ulrich behauptet, daß der remittierende Verlauf von Granulozytopenien mit Ausgang in akute Leukämie etwas ziemlich Typisches sei.

Infolge des oben geschilderten Verhaltens der Lymphozyten zur Erythropose ist es sehr einleuchtend, ja fast naturnotwendig, daß Krankheitsbilder auftreten, bei denen neben der Anämie die Häufung der Lymphozyten so deutlich ist, daß wir zu zweifeln beginnen, ob wir die Krankheit noch zur Panm. oder schon

zur Lymphadenose rechnen wollen. Die Beteiligung von Leber- und Lymphdrüsen ist hier von differentialdiagnostischer Bedeutung, kann aber doch sehr verwischt sein oder ganz fehlen, wie bei der medullären Lymphadenose.

Seiler führt die Versuche Hoffs an, der durch Pyrifer-injektionen Krankheitsbilder erzeugt hat, die alle Abstufungen von der Agranulozytose bis zur Leukämie zeigten, und bringt so beide Krankheiten auch ätiologisch einander näher. Türk wies als erster darauf hin, daß bei manchen Infektionen infolge ihrer Schwere oder Qualität bei manchen Individuen statt Granulozyten Lymphozyten ausgeschwemmt werden; und das nicht nur bei Lymphatikern. Pribram und Stein behaupten, daß eine Sepsis, die bei einem normalen Individuum einen vielleicht gut ablaufenden, mit Granulozytenausschwemmung einhergehenden Prozeß hervorruft, bei Individuen mit bestimmter Disposition zu einer akuten Leukämie führt. Aetiologisch finden wir so Berührungspunkte zwischen beiden Krankheiten wie wir auch bei der chronischen lymphatischen Leukämie an konstitutionell bedingte besondere Reaktionsform des Körpers auf langdauernde schleichende Schädigungen denken, was auch Friedrich v. Müller einmal zum Ausdruck gebracht hat. Aber auch Nägelis ätiologische Erklärungen der Leukämie als Aeußerung einer endokrinen Regulationsstörung finden wir in den ätiologischen Erörterungen über die Panm. wieder.

Außerdem sind aber noch Fälle als Panm. gedeutet worden, die bei der Sektion den typischen Befund einer Leukämie ergaben, für die die Bezeichnung Pseudoleukämie und schließlich Aleukämie gefunden wurde. Diese boten ein aplastisch-anämisches Blutbild, und doch war das Knochenmark vollgepfropft mit Zellen. Als Erklärung hierfür hat man nur das Versagen eines Ausschwemmungsmechanismus angeben können. Ob nervöse, vielleicht seitens des vegetativen Nervensystems, oder inkretorische Einflüsse hier zu vermuten sind oder der Mangel eines chemotaktischen Reizes, muß vorerst noch dahingestellt bleiben.

Bei der Panm. ebenso wie bei der Agranulozytose und schließlich auch bei der Leukämie drängt sich immer wieder die Frage auf, in welchem Verhältnis diese Erkrankungen zum Infekt und zur Sepsis stehen. Das verbreitetste Bild der Sepsis — von einem typischen kann man kaum sprechen — läßt sich von oben genannten Krankheitsbildern gut abgrenzen: Neutrophilie, deutliche Linksverschiebungen, Fehlen von Anämie, hohe Plättchenzahl pflegen das Blutbild gegen die besprochenen

Krankheiten abzugrenzen. Der Nachweis der Erreger im Blut ist wesentlich, fällt aber doch auch bei imponierenden Fällen manchmal negativ aus. Aber auch hier bewirkt längerer Verlauf eine Anämie, und hämorrhagische Diathese ist nicht selten. Neutropene Fälle sind bekannt und wegen ihrer schlechten Prognose gefürchtet. Damit sind die Hauptunterscheidungsmerkmale der Sepsis zu unseren erwähnten Krankheiten gefallen.

Können wir vielleicht die Panm., die Agranulozytose und Leukämie als besondere Verlaufsformen einer Sepsis betrachten? Seiler schreibt, in der gesamten Literatur nicht einen einzigen Fall gefunden zu haben, bei dem einwandfrei, etwa nach einer Verletzung und von da ausgehender Sepsis eine derartige Erkrankung gefunden worden wäre. Akute Sepsis ruft eine so tiefgreifende Knochenmarksschädigrng nicht hervor. Dagegen lassen sich aus dem Schrifttum die Fälle beliebig vermehren, in denen in der Vorgeschichte nachweisbar vor Ausbruch der Blutkrankheit Zeichen einer schleichenden Infektion vorhanden waren. Daß schleichende Infektionen die Blutkrankheit auszulösen oder zumindest ihren Boden vorzubereiten vermögen, daran kann kein Zweifel sein und viele der sogenannten kryptogenetischen oder echten Fälle werden so eine kausale Erklärung finden können, wobei wir uns der oben geschilderten Fälle erinnern werden. Zu dem müssen wir zugeben, daß es uns mit unseren derzeitigen diagnostischen Mitteln noch nicht möglich ist, das Bestehen einer im Körper verborgenen Infektion ausnahmslos zu erkennen.

Freilich ist es nicht die Regel, daß durch Infekte solche Knochenmarksschädigungen hervorgerufen werden. Wir müssen deshalb für ihr Zustandekommen die besondere Reaktionsweise des Individuums voraussetzen und werden somit wieder auf den so sehr wichtigen Begriff der Konstitution verwiesen.

Indem wir konstitutionell bedingte verschiedene Reaktionsweise des Knochenmarks quantitativer und qualitativer Art zugrunde legen, können wir die Panm., Agranulozytose und auch die Leukämie in der Gruppe reaktiver Bluterkrankungen (Seiler) zusammenfassen, wenn wir auch dabei die verschiedenen Krankheitsbilder belassen müssen, da sie Ausdruck der verschiedenen Reaktionsformen des Organismus sind und in ihren typischen Fällen klinisch wohl abgrenzbare Krankheitsbilder zeigen. Als auslösendes Moment stehen Infektionen im Vordergrund. Aber auch toxische Schäden können die gleiche

Wirkung ausüben. Durch erhöhte Anforderungen ausgelöstes Versagen übergeordneter Systeme ist zu erwägen.

Die Besprechung der Therapie der Panm. ist keine sehr dankbare Aufgabe. Wenn auch dann und wann im Schrifttum die Heilung eines Falles oder das Aufhalten des Verfalls geschildert wird, so macht uns gerade die Tatsache der therapeutischen Beeinflussung skeptisch gegen die Echtheit des Falles. Neben allen in der Literatur jemals erwähnten bekannten Mitteln der Anämiebekämpfung sind Blutübertragungen, Röntgenreiztherapie und Verabreichung rohen Knochenmarks hervorzuheben. Milzexstirpationen brachte bei einem Fall, der von van Schoonhoven und van Beurden berichtet wird, ein rasches Ansteigen der weißen von 2100 auf 11 700 mit nur 10% Lymphozyten; aber bald stellte sich der alte Blutbefund wieder ein. Birk berichtet von einer Heilung durch 40 Blutübertragungen und Fe- und As-Stößen (nach Nägeli) bei einem Fall, der keine Beteiligung des weißen Blutbildes erkennen ließ. Bessau erreichte den Stillstand des Prozesses durch Bluttransfusionen und 4mal täglich 3 g Nebenniere per os, nachdem Hepatrat, As, Röntgenbestrahlung und Terpentinalabszeß ohne Erfolg waren. Osato, Hashimoto Takigawa sprechen sich äußerst optimistisch über die kombinierte Behandlung mit Bluttransfusionen und Röntgenreiztherapie aus und berichten von einem so behandelten und geheilten Fall. Oliveira erreichte ein zeitweises Ansteigen der Leukozyten durch Verabreichung von Pentosenukleotid über 10 Tage hin. Tägliche Verabreichung rohen Knochenmarks waren neben Bluttransfusionen bei Greenwald ohne Erfolg. Milhit u. a. erreichten durch einen injizierbaren Knochenmarksextrakt weitgehende Besserungen. Baumann preist einen wasserlöslichen Knochenmarksextrakt, der bei Gesunden sich als sehr leukozytensteigernd erwiesen hatte, bei uns aber ohne Erfolg blieb. Ich verweise in diesem Zusammenhang auf den Fall von Harrison, wobei der Patient seit 1926 mit 14tägigen Bluttransfusionen „über Wasser" gehalten wird, ohne daß dieser jetzt auf die Transfusion verzichten könnte, ein zweifellos sehr interessanter Fall.

Ich glaube, daß wir durch das Mitgeteilte nicht sehr optimistisch gestimmt werden können. Zudem halten wir es mit dem Wesen der Panm. für kaum vereinbar, daß eine Therapie überhaupt möglich ist, was uns jedoch nicht daran hindern darf, die therapeutischen Möglichkeiten immer weiter auszubauen.

Wir hatten Gelegenheit, in der Kinderklinik des Oskar-Ziethen-Krankenhauses in Berlin-Lichtenberg zwei uns in diesem Zusammenhang interessierende Fälle kurz nacheinander zu sehen.

I. Helga M., 4½ Jahre alt.

Die Familienanamnese ist ohne Bedeutung: Vater, Mutter und drei Geschwister sind gesund. Geschlechtskrankheiten, Blutkrankheiten und Tuberkulose sind in der Familie bisher nicht aufgetreten. Die Auszählung der weißen Blutkörperchen ergab beim Vater:

50% Lymphozyten, 42% Segmentierte, 6% Stabkernige,

bei der Mutter:

38% Lymphozyten, 52% Seomentierte, 2% Stabkernige, 4% Eosinophile und 4% Monozyten.

Die Eigenanamnese berichtet von normaler Geburt und normaler Entwicklung. Mit 4 Monaten und mit 3 Jahren machte sie eine Lungenentzündung durch, ¼ Jahr vor der Einlieferung, im Herbst 1938, einen Keuchhusten. Im Februar 1939 fiel den Eltern auf, daß das Kind blaue Flecken an den Armen hatte. Drei Wochen vor der Einlieferung hatte sie wieder eine Lungenentzündung. Danach war sie stets sehr blaß, sie erbrach Blut, nach einem Zahnziehen trat eine starke Blutung auf und schließlich bekam sie Hautblutungen am ganzen Körper.

Status: 4½jähriges Mädchen mit auffallender Blässe der Haut und Schleimhäute. Auffallend viele petechiale Blutungen an den Streckseiten der Arme und Beine, besonders in der Gegend der Gelenke, auch an Brust und Rücken. Auffallende Schmerzempfindlichkeit der Knochen.

Kopf: Gut geformt, gut beweglich.

Augen reagieren auf Licht und Convergenz

Nase, Ohren: o. B.

Mund: Zunge trocken. Keine Ulcerationen der Mund- und Wangenschleimhaut. Zahlreiche petechiale Blutungen auf den Schleimhäuten. Tonsillen klein, Nekrose.

Hals: Etwas derbe, walnußgroße Drüse am rechten Kieferwinkel.

Thorax: Symmetrisch.

Herz: Links Verbreiterung um etwa 2 Querfinger. Auskultatorisch o. B.

Lunge: Brummen und Giemen rechtsseitig.

Abdomen: Weich.

Leber und Milz: nicht vergrößert.

Genitale: o. B.

Extremitäten: Druckempfindlich an den Epiphysen.

Blutbildung am Abend der Einlieferung: Hgb. 30%, Rote 1 750 000, Weiße 3800, Lymphozyten 98%, Neutrophile 2%, Thrombozyten 14 000.

Blutgruppe B.

Blutungszeit: 13—15 Minuten.

Gerinnungszeit: 10 Minuten.

Gesamteiweiß: 6,74%.

Fibrinogen: 0,43%.

Globulin: 2,21%.

Albumin: 4,10%.

Rest-N: 23 mg%.

Die Blutkörperchensenkung betrug in der ersten Stunde 160 mm, in der zweiten Stunde 180 mm.

Die Krankengeschichte, die sich nur über 7 Tage erstreckt, bringt folgendes:

6. 6. 1939: sinkt vom Vortage bis heute von 30% Hgb. auf 20%. Erhält eine Bluttransfusion von 170 ccm, die gut vertragen wird.

9. 6. 1939: In der ersten Blutaussaat werden keine Erreger gefunden. Im Blutbild nach der ersten Infusion von 170 ccm Blut keine Besserung des Blutbefundes. Hat einen fast pechschwarzen knotigen Stuhl, Benzidin + + +. Sinkt wieder auf 20% Hgb. zurück. Erneute Transfusion von 150 ccm Blut. Etwa eine Stunde danach sehr schwerer Schüttelfrost mit starkem Brechreiz, gähnt sehr viel. Ist auffallend blaß. Temp. 39,9, erholt sich nach einer Stunde wieder.

10. 6. 1939: Ist mit der Temp. wieder auf 37° herabgesunken. Auffallend munter, Appetit gut, ißt alles und reichlich. Petechien blassen ab. Eine neue Blutung ist in dem linken Conjunktivalsack aufgetreten.

11. 6. 1939: Nachmittags gegen 17 Uhr nach vorherigem guten Allgemeinbefinden wird das Kind plötzlich bewußtlos, erbricht, ist auffallend unruhig. Die sofortige Lumbalpunktion zeigt einen stark erhöhten sanguinolenten Liquor — cerebrale Blutung. Kommt nicht mehr aus der Bewußtlosigkeit heraus.

12. 6. 1939: Exitus letalis.
Die Blutaussaat hatte am 10. und 12. 6. 1939 kein Bakterienwachstum ergeben.

6. 6. Hgb. 20%, Rote 1 000 000, Weiße 2800, Lympho. 94, Neutro. 6, Eosino. —, Thrombo. 14 000.
Transfusion von 170 ccm Blut.

7. 6. Hgb. 34%, Rote 1 250 000. Weiße 3200, Lympho. 95, Neutro. 5, Eosino. —, Thrombo. 17 000.

9. 6. Hgb. 25%, Rote 1 250 000, Weiße 2900, Lympho. 98, Neutro. 2, Eosino. —, Thrombo. —.
Transfusion von 150 ccm Blut.

10. 6. Hgb. 34%, Rote 1 750 000, Weiße 3300, Lympho. 97, Neutro. 3, Eosino. —, Thrombo. —.

11. 6. Hgb. 28%, Rote 1 430 000, Weiße 4510, Lympho. 94, Neutro. 3, Eosino. 3, Thrombo. —.

Dazu ist zu bemerken, daß die Lymphozyten am 10. 6. nicht mehr so auffallend klein, und am 11. 6. größer als in allen anderen Ausstrichen waren.

Therapeutisch wurden neben den zwei Bluttransfusionen Campolon und Sangostop verwandt. Sie erhielt leichte Vollkost mit viel Obst, Dextropur, Fruchtsäften und Leber.

Der Sektionsbefund (Dr. Oltersdorf) lautet folgendermaßen: Weibliche Kindesleiche in etwas atrophischem Ernährungszustand. Das Kind ist sehr blaß. Die Haut der Gesamtkörperoberfläche zeigt diffus verteilt, teils etwas mehr flächenhafte, teils mehr flohstichartige Hautblutungen. Im Munde befindet sich geronnenes Blut, von Schleimhaut-Blutungen der Mundhöhle herrührend. Unter dem Epicard des Herzens flächenhafte, ausgedehnte Blutungen, der Herzmuskel selbst ist ziemlich blaß, zeigt keine Tigerfellzeichnung. Auf dem Schnitt von blaß-braun-rötlicher Farben. Die Herzklappen überall zart, Aorta und die Coronararterien ebenfalls. Die Serosa der Brusthöhle überall glatt und glänzend. Der li. Unterlappen im lateralen Teil durch dünne strangartige Verwachsungen mit der Brustwand verbunden. Die auffallend blassen Lungen zeigen auf der Oberfläche diffus verteilte, ca. erbsengroße subpleurale Blutungen, sehen rot gesprenkelt aus. Auch auf dem Schnitt überall teils isoliert, teils zusammenfließende Blutungsstellen. Keine pneumonischen Infiltrationen in der Lunge. Die Schleimhaut der Trachea blaß, ebenso die des Oesophagus. Bd. Tonsillen deutlich vergrößert, auf ihrem Durchschnitt von grau-

weißlicher Farbe. Die unteren Halslymphknoten und die längs der Trachea bis zur Bifurkation sind etwas vergrößert, graurötlich auf dem Schnitt mit stellenweisen Blutungen in der Mitte. Der Thymus nicht vergrößert, blaß, grau-rot. Die Serosa des Bauches überall glatt, glänzend und durchscheinend. Unter dem Peritoneum sehr zahlreiche, flohstichartige z. T. petechiale Blutungsherde. Ueber den gesamten Magen-Darmkanal verteilt befinden sich in der Schleimhaut eben solche teils mehr flächenhafte, teils flohstichartige Blutungen. Im Magen-Darmkanal nirgends Blutungen nachweisbar. Nebennieren blaß, mit lipoidhaltiger Rinde. Die Nieren sind auf der Oberfläche glatt. Mit deutlicher Renculizeichnung. Auf dem Schnitt von gelbblaß-rötlicher Farbe, geringem Blutgehalt. Rinde von gehöriger Breite, Gewebezeichnung deutlich. Auch im Nierenbecken und der Blase befinden sich flächenhafte Schleimhautblutungen. Genitalorgane o. B. Die Leber ist geschwollen, Oberfläche glatt, Schnittfläche blaß-grau-gelb und etwas bräunlich, sie glänzt stark und zeigt etwas vermehrten Flüssigkeitsgehalt. Zeichnung etwas verwaschen. Gallenblase und Gallenwege zart, frei von Konkrementen. Pankreas von gehöriger Größe und Läppchenzeichnung. Auf dem Schnitt vielleicht etwas bräunlich verfärbt. Die Milz von einer glatten, zarten Oberfläche, ist im ganzen nicht vergrößert, die Pulpa nicht erweicht, auf dem Schnitt sind die Follikel deutlich sichtbar. Das Knochenmark der Rippen ist stark geschwunden, von blaß-gelblichbrauner Farbe; sieht gegenüber der Norm wie stark ausgewässert aus. In beiden Paukenhöhlen Blut angesammelt, Dura glatt und glänzend. Weiche Hirnhäute zart und durchscheinend. Das Gehirn wird im ganzen zwecks Fixierung eingelegt.

Lunge li. 170, Lunge re. 200, Leber 700, Milz 55, Nieren 100/90, Gehirn 1350.

Die Sektion des fixierten Gehirns zeigt in den weichen Häuten über dem ganzen rechten Schläfenlappen, nach vorn hin auf das Stirnhirn etwas übergreifend, eine zusammenhängende flächenhafte Blutung. Im übrigen sind die weichen Häute zart und durchscheinend. Die basalen Gefäße zartrandig. Der rechte Schläfenlappen ist deutlich voluminöser als der linke. Auf einem Frontalschnitt durch das Gehirn etwas nach rückwärts von der Sehnervenkreuzung zeigt sich das rechte Schläfenhirn fast vollkommen von einer Blutung zertrümmert unter Bildung einer von reinem Blut erfüllten bis an die weichen Häute reichenden, etwa 3,5 cm im Durchmesser betragenden Zertrümmerungshöhle. Im Bereich der Blutung sind stellenweise noch Reste von Hirn-

substanz erkennbar. An der Grenze zum Normalen finden sich punktförmige Blutaustritte. Durch den Bluterguß, der bis an das untere Ende der inneren Kapsel heranreicht, ist das rechtsseitige Kerngebiet medianwärts verdrängt. Die Seitenventrikel sind etwas zusammengedrückt. Im übrigen zeigt das Gehirn die gewöhnliche Zeichnung. Ventrikelependym glatt, Hirnsubstanz im ganzen blutarm, sonst o. B.

Zusammengefaßt:

Hochgradige Anämie mit ausgedehnter haemorrhagischer Diathese. Petechiale Blutungen der Haut des Kopfes, Rumpfes und der Extremitäten, der Schleimhäute des Verdauungs-Respirations- und Harntraktes, der serösen Häute (besonders im Bereich der Pleuren und des Pericards). Großer Blutungsherd im rechten Schläfenlappen mit Durchbruch in die weichen Häute des rechten Schläfenlappens. Blutungen in beiden Paukenhöhlen. Hochgradiger Schwund des blutbildenden Knochenmarks, in den Röhrenknochen, sowie in platten und kurzen Knochen. Mäßige Schwellung der thoracalen Lymphknoten mit kleinen Haemorrhagien. Haemosiderose der Leber, geringe Haemosiderose der Milz. Hyperplasie der Tonsillen.

Mikroskopische Untersuchung: (Prof. Fahrig).

Das Knochenmark der Wirbelkörper und Röhrenknochen besteht ganz überwiegend aus Fettmark. Es besteht hochgradiger Schwund des blutbildenden Gewebes. Wo solches noch vorhanden ist, findet sich eine starke Verarmung an myeloischen Zellen; nur spärlich zu finden sind Myeloblasten, Myelozyten und Leukozyten. Kernhaltige Erythrozyten sind reichlicher vorhanden. Megakaryocyten fehlen vollständig. Die Retikulumzellen sind vergrößert, mit phagozytierten Blutfarbstoff beladen, z. T. Rückbildung.

In der Leber findet sich Haemosiderinspeicherung in den Sternzellen. Die Nieren zeigen kleine Blutaustritte in dem Interstitium.

II. Gerhard R., 2¼ Jahr alt.

Familienanamnese: Vater leidet an Asthma, Blut- und Geschlechtskrankheiten sowie Tuberkulose sind in der Familie noch nicht aufgetreten.

Eigenanamnese: 8-Monats-Kind mit 2350 g Geburtsgewicht. Als Säugling gesund gewesen, hat keine Kinderkrankheiten gehabt. Anfang Dezember 1938 ist er ausgerutscht und hingefallen. Er hat drei Wochen fest gelegen, hatte im Beginn einige Tage hohes Fieber. Das linke Bein war vom Knöchel bis zur

Hälfte geschwollen, nicht gerötet und nicht entzündet. Anfang Januar 1939 ging die Schwellung des linken Beines bis auf die Knöchelgegend zurück. Die Röntgenaufnahme des linken Knöchels zeigte eine Infraktion. Das Kind, das mit 1 Jahr laufen gelernt hat, läuft seit Dezember nicht mehr, sitzt nicht, knickt ein, wenn es aufgestellt wird. Seit 14 Tagen Schmerzen in der linken Hüfte, läßt sich nicht anfassen, schreit beim Berühren. Seit Anfang Dezember ißt das Kind viel schlechter, bekommt trägen Stuhlgang und wird zunehmend blässer.

Status: 2¼jähriger Knabe in gutem Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute auffallend blaß, auffallend blasse Lippen und Ohrmuscheln.

Kopf: frei beweglich.

Augen: reagieren auf Licht und Convergenz.

Nase: Ohren: o. B.

Nase: Ohren: o. B.

Mund: Zunge feucht. Tonsillen stark zerklüftet, nicht gerötet, keine Beläge.

Mehrere erbsengroße Kiefer-, Achsel- und Inguinaldrüsen.

Thorax: Symmetrisch, keine Zeichen alter Rachitis.

Herz: Beiderseitig etwas erweitert, auskultatorisch o. B.

Lunge: o. B.

Abdomen: Weich.

Leber: Zwei Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar, etwas körnige Oberfläche, sehr hart.

Milz: 1 Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar. Sehr hart.

Extremitäten: auffallend druckempfindlich, kein pathologischer Befund, röntgenologisch äußerst kalkarme Knochen.

Das Röntgenbild des Schädels zeigt eine auffallend flache Sella turcica.

Blutbild: Hgb. 30%, Rote 1 300 000, Weiße 6200, Lymphozyten groß 4, klein 4, Neutro 18, Stab. 4, Eosino 1, Mono. 2.

Zahl der Blutplättchen 160 000.

Blutgruppe 0.

Ca. 9,8 mg%, P 6,3 (später 4,4) mg%.

Die Blutkörperchensenkung betrug in der 1. Stunde 105 mm, in der zweiten Stunde 160 mm.

In der Krankengeschichte lesen wir folgendes:

29. 4. 1939: Die Intrakutan-Reaktion (Tuberkulin) ist negativ bis 1 : 100. Das Allgemeinbefinden ist leidlich. Auffallende Druckempfindlichkeit an allen Knochen, besonders den langen Röhrenknochen. Appetit verhältnismäßig gut.

1. 5. 1939: Erhielt das neue Präparat „Leukozytan", ein wäßriges Knochenmarksextrakt von Boehringer. Kein Ansteigen der Leukozyten auf Leukozytan hin.

2. 5. 1939: Auftreten eines Exanthems besonders an den Streckseiten von Armen und Beinen, aber auch auf dem Rücken und im Gesicht, z. T. petechial, wahrscheinlich septisch-embolische Metastasen.

8. 5. 1939: Auffallende Nackensteifigkeit. Bis zum Klonus gesteigerte Sehnenreflexe. Lumbalpunktion ergibt einen enorm erhöhten Druck. 190 ccm Liquor schießen im Strahl heraus. (Pandy-, Nonne-, 11/3 Zellen, Liquor-Zucker 60 mg%). Trotz großer Bluttransfusion kein besonderes Ansteigen des Hgb.

9. 5. 1939: Nochmals werden etwa 100 ccm Liquor abgelassen. Die Encephalographie zeigt keine erweiterten Ventrikel.

10. 5. 1939: In der Blutaussaat wachsen erstmalig nicht hämolysierende Staphylokokken in großer Menge, auch anaerobes Wachstum.

16. 5. 1939: Weitere Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Die Zahl der Thrombozyten ist von anfänglich 160 000 auf 19 170 gefallen. Gleichzeitig treten leichte flächenhafte Blutungen auf an Druck- und Klopfstellen (Reflexhammer).

19. 5. 1939: Auftreten einer Halsdrüsenanschwellung links, verbunden mit Kieferklemme und enormem Oedem. Hohe Temperaturen, wesentliche Verschlecherung des Allgemeinbefindens. Erhält Prontosil.

21. 5. 1939: Auftreten von Erythrozyten auch im Urin, wird immer elender, macht einen septischen Eindruck. In der Blutaussaat werden massenhaft nicht hämolysierende Streptokokken gefunden. Enorme Halsdrüsenschwellung.

23. 5. 1939: Im Blutbild Auftreten von neutrophilen Zellen. Ganz plötzlicher Exitus letalis.

Das Blutbild gestaltete sich während der Krankheitszeit folgendermaßen:

15. 4. Hgb. 30%, Rote 1 300 000, Weiße 6200, Lymphozyten groß 4, klein 71, Neutro 18, Stab. 4, Eosin 1, Mono. 2.

17. 4. Bluttransfusion von 200 ccm.

19. 4. Hgb. 45%, Rote 1 950 00, Weiße 3600, Lymphozyten groß 6, klein 89, Neutro 3, Stab. —, Eosin. —, Mono. 2.

21. 4. Hgb. 47%, Rote 2 170 000, Weiße 5000, Lymphozyten groß 1, klein 94, Neutro 4, Stab. —, Eosin. —, Mono. 1.

24. 4. Bluttransfusion von 200 ccm.

26. 4. Hgb. 50%, Rote 2 550 000, Weiße 5000, Lymphozyten groß 4, klein 93, Neutro 3, Stab. —, Eosin. —, Mono. —.

29. 4. Hgb. 50%, Rote 2 550 000, Weiße 5000, Lymphozyten groß 4, klein 93, Neutro. 3, Stab. —, Eosin —, Mono —.

2. 5. Hgb. 43%, Rote 2 100 000, Weiße 3900, Lymphozyten groß 2, klein 91, Neutro 5, Stab. —, Eosin. —, Mono. 2.

2. 5. Bluttransfusion von 150 ccm.

3. 5. Weiße 3600/6000, Lymphozyten 97, Neutro 2, Stab. 1, Eosin. —, Mono. —.

5. 5. Weiße 3200/4600, Lymphozyten 98, Neutro 2, Stab. 1, Eosin. —, Mono. —.

9. 5. Hgb. 38%, Rote 2 240 000, Weiße 4000, Lymphozyten 98, Neutro 2, Stab. —, Eosin. —, Mono. —.

10. 5. Bluttransfusion von 150 ccm.

16. 5. Hgb. 45%, Rote 3 130 000, Weiße 3800, Lymphozyten groß 3, klein 91, Neutro 91, Stab.1, Mono. —.

17. 5. Bluttransfusion von 150 ccm.

22. 5. Hgb. 45%, Rote 2 400 000, Weiße 1800, Lymphozyten groß 4, klein 46, Neutro 45, Stab. 4, Jugend 1.

Die Zählung der Blutplättchen ergab am 9. 5 35 840, am 16. 19 170.

Therapeutisch wurde vom 29. 4. bis zum 9. 5 täglich Baumanns Leukozytan gespritzt. Es erfolgte daraufhin kein Ansteigen der Leukozytenwerte. Auf 2 Leukozytentageskurven während dieser Zeit liegt der Höhepunkt in der Mittagszeit, doch am Abend war stets der Tiefstand des Morgens wieder erreicht. Die prozentuale Beteiligung der Granulierten sank während dieser Zeit auf den Tiefstpunkt. Einmal wurde 1 Stabkerniger gesehen. Es wurde daraufhin ab 10. 5. alle 2 Tage Hepracton B gegeben, ohne sichtbaren Erfolg. Ab 19. 5., dem Tag des Auftretens der Halsdrüsenschwellung, erhielt Patient täglich Prontosil. Während der gesamten Krankheitsdauer wurden 5 Bluttransfusionen vorgenommen, durch die insgesamt 850 ccm Blut übertragen wurden. Er erhielt Vollkost und Leber.

Im Folgenden zitiere ich den Sektionsbefund: (Dr. Olters-dorf). Blasse Kindsleiche in stark reduziertem Ernährungszustand. Die Haut der re. Halsseite bis zum Unterkiefer nach oben und bis dicht oberhalb der Clavicula nach unten reichend ist bläulich-rot verfärbt und stark geschwollen, fühlt sich derb an, keine Blasenbildungen. Die Wangen-Hals-Partie ist fast völlig verstrichen. Am re. Oberschenkel mehrere Injektionsstellen, um die bis pfennigstückgroße bläulich verfärbte Hautblutungen sich finden. Ueber der Lendenwirbelsäule am Rücken Injektionsstellen, offenbar von Lumbalpunktionen herrührend, reizlos. An der Vorderseite des Körpers keine Defekte oder sichtbare Hämorrhagien, auch keine Entzündungserscheinungen. Das Zahnfleisch ist blaß, reizlos, keine Blutungen. Die Zähne sind z. T. noch nicht durchgebrochen. Die Glandula parotis und submaxillaris, die Muskulatur und das Bindegewebe der re. Halsseite sind stark geschwollen, fühlen sich derb an, zeigen eine Durchsetzung mit trüber Flüssigkeit. Auf mehreren Schnitten läßt sich nirgends Eiter oder eiterähnliche Flüssigkeit herausdrücken. Die Halslymphknoten sind beiderseits vergrößert, links weniger als rechts, fühlen sich weich an. Auf dem Durchschnitt sehen sie grau-rötlich aus, stellenweise auch dunkelrot verfärbt. Sonst am Körper sind die Lymphknoten vollkommen unauffällig. Die Lungen auffallend blaß, die Serosa der Brusthöhle zart, glatt und durchscheinend. Auf dem Schnitt sind beide Lungen hellrot, lufthaltig, mit Ausnahme des paravertebralen Streifens, der dunkelrot verfärbt ist, vermehrte Konsistenz mit herabgesetztem Luftgehalt zeigt. Die Trachea etwas gerötet, mit glasigem Schleim angefüllt. Die Tonsillen klein reizlos. Die Oesophagusschleimhaut weißlich, ohne Defekte. Der Thymus relativ klein. Der Herzbeutel auf der Außen- und Innenfläche zart und glatt, enthält ca. 1 Eßlöffel klarer gelblicher Flüssigkeit. Das Herz ist in keinem Abschnitt hypertrophisch, im ganzen dilatiert. Das Endo- und Epicard vollkommen reizlos. Die Klappen sind zart. Der Herzmuskel selbst graubräunlich. Die Serosa des Bauches glatt, glänzend und durchscheinend. In der Gegend der Radix mesenterica linkerseits und dem angrenzenden Peritoneum parietale finden sich unter der Serosa kleine flohstichartige bis linsengroße Blutungen, ebensolche auf der Leberoberfläche in einem fünfmarkstückgroßen Bezirk. Die Appendix ist reizlos, Bruchpforten geschlossen, kein fremder Inhalt im Bauch. Die Leber reicht bis ca. 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, ist vergrößert. Leberkuppe stark gewölbt, der untere Leberrand ist stumpf, auf

dem Schnitte von grau-bräunlicher Farbe, Lebergefäße nicht erweitert, Gallenwege frei. Pankreas von normaler Größe und Läppchenzeichnung. Milz ist vergrößert, Kapsel gespannt. Konsistenz fleischig. Schnittfläche quillt nicht hervor, sieht dunkelrot aus, die weiße Pulpa eben noch sichtbar. Magen-Darmschleimhaut ohne Defekte, ohne Blutungen. Die Nieren von normaler Größe, Oberfläche glatt, Kapsel leicht abziehbar, auf dem Schnitt von bräunlich-blaß-roter Farbe. Mark und Rinde von gehöriger Breite, Ureter- und Blasenschleimhaut zart. Hoden im Scrotum gelegen, das Knochenmark im Oberschenkelschaft und in den Wirbelkörpern von dunkelroter Farbe. Die Lendenwirbel zeigen ein blasses, etwa lachsfarbenes Mark. Die Corticalis am Oberschenkel erscheint etwas dünn. Der Schädel ist normal geformt, die Schädelknochen an der Konvexität dünn und durchscheinend. In der vorderen und mittleren Schädelgrube finden sich auf der Dura gelblich-bräunliche flächenhafte gefäßhaltige Auflagerungen, die man als dünnes Häutchen leicht mit der Pinzette abziehen kann. Darunter erscheint die Dura blaß, glatt und zart. Unter dem Tentorium und im Occipitalteil der Konvexität befinden sich auf diesen gelblichen, häutchenförmige Auflagerungen frischere rote Blutungen. Die Sinus sind frei, enthalten flüssiges, z. T. geronnenes Blut. Nach Abziehen der Dura läßt sich nirgends am Schädel ein Anzeichen für eine frische oder ältere Fraktur feststellen. Das Gehirn ist im ganzen zwecks Fixierung eingelegt. Der li. laterale Malleolus ist an der Basis quer durchbrochen, läßt sich leicht hin- und herbewegen, keine Dislocation feststellbar.

Herz 70, Lunge li. 80, Lunge re. 90, Leber 665, Milz 80, Nieren 55/65, Gehirn 1080.

Gehirn von entsprechender Größe, äußerst blasse weiche Häute, besonders an der Basis. Basale Gefäße zart. Im Bereich der beiden Kleinhirnhemisphären zeigen die weichen Häute eine vermehrte Injektion und rostbraune Verfärbung in den hinteren Randteilen. Hirnsubstanz auffallend blaß. Auf Schnitten treten keine Blutpunkte hervor. Blutaustritte nirgends sichtbar. Adergeflecht sehr blaß. Ventrikel nicht erweitert, glattes Ependym. Gehirn von normaler Zeichnung.

Zusammengefaßt:

Starke allgemeine Anämie mit Vergrößerung von Milz und Leber. Multiple petechiale Blutungen in der Serosa des Bauches. Aeltere schubweise Pachymeningitis haemorrhagica interna an Konvexität und Basis des Schädels. Lungenembolie

nicht nachweisbar. Akute serös-phlegmonöse Entzündung der Haut und Weichteile der rechten Halsseite (in der Blutaussaat Streptococcen in ungeheurer Menge nachgewiesen). Zustand nach Fraktur des Malleolus lateralis ohne Dislocation.

Mikroskopische Untersuchung (Prof. Fahrig):

Das Knochenmark ist zellreich, enthält rote und weiße Blutkörperchen sowie ihre Vorstufen. Megakaryozyten sind vorhanden, wenn auch an Zahl vermindert. Die Retikulumzellen sind etwas angeschwollen, zeigen z. T. Phagozytose. Die Milz zeigt das Bild einer infektiösen Milzschwellung. Milzfollikel deutlich erkennbar, in der roten Pulpa starker Blutzerfall. Pulpazellen vergrößert und vermehrt, mit Blutfarbstoff beladen; außerdem findet sich in der roten Pulpa eine myeloische Metaplasie.

In unserem ersten Fall sehen wir das typische Bild der Panmyelophthise. Beherrschend ist die haemorrhagische Diathese, die schon gewisse Zeit vor ärztlicher Behandlung beobachtet wurde, das klinische Bild während des Krankenhausaufenthaltes beherrschte und durch die cerebrale Blutung auch den plötzlichen Tod herbeiführte. Die äußerst reduzierte Zahl der Thrombozyten erklärt den klinischen Befund. Die starke gleichzeitige Reduktion des roten und weißen Blutbildes rechtfertigt die Diagnose P a n myelophthise. Bei der Betrachtung der Leukozytenwerte müssen wir uns vor Augen halten, daß sie ja zum weitaus größten Teil von Lymphozyten bestritten werden, daß die prozentuale Beteiligung der Granulozyten fast Agranulozytose-Werte erreicht. Es ist zu erwägen und in den Bereich des Möglichen zu verweisen, daß die Lymphozyten bei längerem Krankheitsbild relativ und absolut noch höhere Werte erreicht hätten. Das vollständige Fehlen der Eosinophilen ist genau so bekannt, wie ihr Auftreten kurz ante exitum. Das Kind machte nie einen septischen Eindruck, es fehlen hierfür sämtliche Kriterien. Einzig auffällig ist die ca. walnußgroße palpable Drüse am rechten Kieferwinkel.

Pathologisch-anatomisch wurde die auf Grund des klinischen Bildes vermutete Diagnose gerechtfertigt, denn es ergab sich mit dem Schwund blutbildenden Knochenmarks aus allen Knochen ein äußerst charakteristischer Befund, der auch durch mikroskopische Untersuchung bestätigt werden konnte. Ganz im Sinne Franks spricht hierbei die Beobachtung, daß Megakaryozyten überhaupt nicht gefunden wurden und die Vorstadien der weißen Blutkörperchen stärker reduziert waren

als die der roten. Die Retikulumzellen wurden auch in unserem Fall vergrößert vorgefunden und zeigten die Zeichen erhöhter Phagozytose.

In der Anamnese ist die Häufung schwerer Infekte auffällig. Wir wollen dabei auch bedenken, daß Keuchhusten mit starker Leukozytose und starker relativer Lymphozytose einhergeht, also einen besonderen Reiz auf die blutbildenden Systeme ausübt. Es ist zu vermuten, daß dem das minderwertige Knochenmark nicht genügt hat. Zeigten sich auch nach dem Keuchhusten die ersten Zeichen einer haemorrhagischen Diathese. Die darauf folgende Lungenentzündung brachte das Knochenmark dann zum endgültigen Versagen.

Im Ergebnis der Blutauszählungen der Eltern sehen wir den Hinweis auf die Möglichkeit eines erblich konstitutionellen Momentes. Denn beim Vater beobachten wir mit 50% Lymphozyten eine außergewöhnlich hohe, bei der Mutter mit 38% eine überdurchschnittliche Beteiligung der Lymphozyten am weißen Blutbild.

Der zweite Fall bringt uns keine so klaren Verhältnisse. Bei der Einlieferung des Kranken fallen neben der Anämie, Milz- und Leberschwellungen, sowie erbsengroße Kiefer-, Achsel- und Inguinaldrüsen auf. Das rote Blutbild ist bedeutend stärker reduziert als das weiße, obwohl Zeichen haemorrhagischer Diahtese nicht vorliegen. Neben 10% Neutrophilen zeigen sich noch 4% Stabkernige und sogar 1% Eosinophile. Doch ändert sich das Verhältnis zwischen Weiß und Rot bald, denn infolge der Therapie erreicht die Zahl der Roten höhere Werte, während die Weißen absinken, Stabkernige und Eosinophile ganz schwinden und die Neutrophilen auf minimale Werte abfallen. Wir sehen somit bald das gleiche Bild wie beim Fall 1. Aber es bilden sich, gemessen an anderen klinischen Erscheinungen und unter Vernachlässigung des Blutbildes, mehr und mehr Zeichen einer Sepsis heraus. So wurde das am 2. 5. auftretende Exanthem als septisch-embolisch gedeutet. Am 15. 5. ergab die Blutaussaat erstmalig, und zwar gleich massenhaft, aerobes und anaerobes Wachstum. Gleichzeitig traten Zeichen haemorrhagischer Diathese in Erscheinung. Denn die am 8. 5. auftretende Pachymeningitis hämorrhagica, sowie die sich am 16. 5. zeigenden Hautblutungen sprechen dafür. Die Zahl der Blutplättchen war auch wirklich am 9. 5. unter den kritischen Punkt gesunken und ging im Laufe einer Woche rapid weiter zurück. Unter dem klaren Bild der Sepsis (mit abnormem Blutbild) ging die Krankheit nun zu Ende. Es trat eine

serös-phlegmonöse Entzündung der re. Halsseite auf; ein plötzlicher exitus beendete die Krankheit. Auffallend war, daß, sicherlich unter dem Einfluß der phlegmonösen Entzündung, die neutrophilen Blutkörperchen stark zunahmen und auch Stabkernige und Jugendformen aufwiesen, während die Lymphozyten auf $^1/_3$ ihres absoluten Bestandes abfielen, wodurch die Gesamtleukozytenzahl wesentlich gesenkt wurde.

Ein absolutes Versagen des Knochenmarks konnte also doch nicht vorliegen.

Pathologisch-anatomisch konnte der Diagnose „Panmyelophthise" auch nicht ganz zugestimmt werden, da es sich ergab, daß das Knochenmark zellreich, mit roten und weißen Blutkörperchen und deren Vorstufen angefüllt, war. Wir werden somit auf die Existenz eines gestörten Ausschwemmungs-Mechanismus hingewiesen. Megakaryozyten waren freilich vermindert. Retikulumzellen angeschwollen. Die myeloische Metaplasie in der roten Milzpulpe läßt uns fragen, ob sich etwa an der Ausschwemmung der Neutrophilen während der letzten Tage das Knochenmark gar nicht beteiligt hat, sondern diese nur der Blutbildung in der Milz zuzuschreiben ist. Der starke Blutzerfall in der Milz muß als Folgezustand der Transfusion aufgefaßt werden.

Die röntgenologisch auffallend falsche Sella turcica kann auf Kleinheit und Unterfunktion der Hypophyse deuten und so die Disharmonie inkretorischer Wechselbeziehungen, wie sie früher erwähnt wurde, in Erwägung bringen. Zeichen einer Hypophysenstörung wurden nicht beobachtet.

Ich erwähne hier noch den Befund auffällig kalkarmer Knochen, der im Gegensatz zur öfters erwähnten Osteosklerose steht.

Die Blutgruppenzugehörigkeit zu 0 bezeichnen Osato, Hashimoto und Takigawa als häufig bei Panm.

Die Familienanamnese gibt uns keine Erklärung für das Auftreten der Krankheit. Und in der Eigenanamnese kann höchstens nur das hohe Fieber, was nach dem Knochenbruch einige Tage bestand, für einen gleichzeitigen Infekt sprechen. Die so tiefgreifende und langanhaltende Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens sprechen dafür. Auf jeden Fall müssen wir mit dem Vorliegen einer Allgemein-Infektion, die schon bei Einlieferung ins Krankenhaus bestand, rechnen. Wir können uns nur vorstellen, daß sie sich infolge einer schon vorher bestehenden minderwertigen Konstitution des Individuums so fest-

setzen und zu einer so tiefgreifenden Schädigung des Blutbildes führen konnte.

Bei diesem Fall wurde therapeutisch ein wasserlösliches Knochenmarksextrakt angewandt: Baumanns Leukozytan. Vom 29. 4.—9. 5. wurde es täglich gespritzt. Ein Ansteigen der Leukozyten wurde aber dadurch nicht erreicht. An zwei Tagen wurden Leukozytentageskurven angelegt. Diese zeigten am 3. 5. folgende Werte:

9 Uhr 3900, anschließend Injektion von 1 ccm Leukozytan
9,30 „ 3600
11,30 „ 3400
13,30 „ 5200
15,30 „ 6000
17,30 „ 5200
19,30 „ 3600

Am 5. 5. wurde die doppelte Menge Leukozytan gespritzt. Die Tageskurve zeigte folgende Schwankungen.

9 Uhr 3200, anschließend Injektion von 2 ccm Leukozytan.
11 „ 3500
13 „ 4600
15 „ 4200
17 „ 3300
19 „ 3200

Wir sehen, daß der Höhepunkt der Leukozytenzahl immer um die Mittagszeit auftrat, daß der niedrige Morgenstand am Abend stets wieder erreicht war. Tagesschwankungen der Leukozytenzahl, bei denen der Tiefstand am Morgen liegt, sind physiologisch, desgleichen die Verdauungs-Leukozytose, die die Leukozytenzahl um die Mittagszeit auf ihren Höhepunkt bringt.

Quantitativ wurde durch Leukozyten ebenfalls keine Besserung herbeigeführt. Der Prozentsatz der Neutrophilen fiel auf seinen Tiefstand. Einmal wurde allerdings 1 Stabkerniger gezählt, einmal 2 Monozyten.

Als nach 11 Tagen durch Leukozytan eine Besserung des Blutbefundes nicht eingetreten war, wurde zu Hepracton B übergegangen, freilich auch ohne Erfolg.

Zusammenfassung.

Es wird der Arbeit Ehrlichs über aplastische Anämie aus dem Jahre 1888 gedacht und die Entwicklung des Krankheitsbegriffes während der folgenden Jahre kurz dargelegt. Nach der Schilderung des Krankheitsbildes wird die Auffassung Franks über die haemorrhagische Aleukie denen von Nägeli, Lazarus, Türk, Hirschfeld und Pappenheim gegenübergestellt. Als ätiologische Momente für das Sistieren der Knochenmarkstätigkeit kommen in Frage:

1. Mechanische Ursachen, 2. Wiederholter Blutentzug (beide problematisch), 3. Exogene Gifte, 4. Bakterielle Gifte, 5. Röntgenstrahlen, 6. Die Bedeutung der Konstitution. Für das Zustandekommen des Knochenmarkschwundes muß das Zusammentreffen exogener Schädigung mit konstitutioneller Disposition verantwortlich gemacht werden. Die Unterteilung des Krankheitsbegriffs nach größerer oder geringerer Bedeutung exogener Schäden wird verworfen und die Bezeichnung „Panmyelophthise" anderen vorgezogen. Auf die Frage, ob dem Knochenmark übergeordnete Systeme für die Krankheit verantwortlich gemacht werden können, wird im Anschluß an Franks Arbeit über die Aleukia splenica, das retikulo-endotheliale System erwähnt und auf zentral-nervöse und humorale Regelungen der Knochenmarkstätigkeit hingewiesen, wie wir sie in einer Arbeit Baumanns erwähnt finden.

Darauf wird das Verhältnis der Panm. zu anderen Krankheiten dargelegt. Die perniciöse Anämie Biermer ist von der Panm. abzutrennen. Der morbus maculosus, Werlhof wird von Frank als ihr Vorstadium betrachtet, auf Grund von Knochenmarksbefunden von anderen Autoren aber von ihr unterschieden. Die Agranulozytose ist der Panm. verwandt. Es finden sich Uebergänge zwischen Panm., Agranulozytose und lymphatischer Leukämie, die auf eine gegenseitige Beeinflussung des lymphatischen zum myeloischen und erythroplastischen System hindeuten. Vor Ausbruch oben genannter Krankheiten lassen sich meist Zeichen einer schleichenden Infektion nachweisen, wodurch die Krankheiten zur Sepsis in nähere Beziehung gebracht werden können und es geraten erscheint, sie in der Gruppe der reaktiven Blutkrankheiten zusammenzufassen.

Die Ergebnisse therapeutischer Versuche können nicht optimistisch stimmen.

Es werden zwei Fälle von Panm. aus der Kinderklinik des Oskar-Ziethen-Krankenhauses in Berlin-Lichtenberg geschildert. Der erste Fall, bei dem haemorrhagische Diathese das Krankheitsbild beherrschte, ist auch autoptisch als Knochenmarksschwund erwiesen. Die Krankheitsdauer wurde durch eine diffuse cerebrale Blutung beendet und betrug nur 7 Tage. Der zweite Fall zeigte autoptisch haematopoetisches Zellmark und myeloische Metaplasie in der Milz. Die Krankheitsdauer erstreckte sich über 6 Wochen, deren 2. Hälfte durch septischen Verlauf charakterisiert war. Therapeutische Anwendung des wäßrigen Knochenmarksextraktes von B a u m a n n „Leukozytan" erwies sich als erfolglos.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. D o x i a d e s für die freundliche Ueberlassung des Themas zu danken. Herrn Prof. Dr. F a h r i g danke ich für die Ueberlassung der Sektionsprotokolle und der mikroskopischen Untersuchungsergebnisse.

Literatur-Verzeichnis.

Abraham: Aplastisch-aregeneratorische Anämie im Kindesalter. Arch. Kinderh. 90, 161 (1930).

Baar: Aus Baar-Stransky.

Baumann: Ueber einen leukozytensteigernden Wirkstoff. Klin. Wschr. 1939, 14.

Benecke: Ueber haemorrhagische Diathese mit Blutplättchenschwund und Knochenmarksaplasie bei Jugendlichen. Fol. Haemot. 21, 263 (1917).

Bessau: Mschr. Kinderh. 46, 86 (1930).

Birk: Ueber die Heilung einer aplastischen Anämie. Münch. med. Wschr. 1930, 575.

Bock u. Wiede: Ueber Agranulozytose, Aleukie, Amyelhämie und andere Hämozytotoxikosen. Fol. haemat. 42,7 (1930).

Brogsitter und v. Kreß: Ueber die Agranulozytose-Krankheit. Virch. Arch. 276, 768 (1930).

Ehrlich: Ueber einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Ann. Char. 13, 300 (1888).

Engel: Ueber einen Fall von perniciöser Anämie mit gelbem Knochenmark in den Epiphysen. Z. klin. Med. 40, 17 (1900).

Eppinger: Die hepatolienalen Erkrankungen, S. 290.

Faßreiner: Haemorrhagische Aleukie auf konstitutioneller Grundlage (Konstitutionell-aplastische Anämie nach Ulrich). Z. Kinderh. 55, 395 (1933).

Frank: Aleukia haemorrhagica Berl. klin. Wschr. 1915, 961 und 1062.

Gorke: Auftreten von aplastischer Anämie nach Salversan. Münch. med. Wschr. 1920, 1226.

Greenwald: Aplastic anemia. Amer. J. Dis. Childr. 47, 360 (1934).

Harrison, A case of primary aplastic anemia, treated with 105 transfusions in four years. Guy's Hosp. Rep., 81, 215.

Henschen u. Jezler: Aleukämische Myelose unter dem Bild der Panmyelophthise. Zeitschr. f. klin. Med. 128, 343 (1935).

Herz: Zur Kenntnis der aplastischen Anämie. Wiener klin. Wchschr. 1908, 1363.

Heubner: Knochenmark und aplastische Anämie im Kindesalter. Fol. haemat. 19, 347 (1915).

Hirschfeld: Ueber aplastische Anämie Fol. haemat. 12,1, 347 (1911). Berl. klin. Wschr. 1906, 545.

Hoenig: Beitrag zur Kenntnis der aplastischen Anämie im Kindesalter. Zschr. f. Kinderh. 53, 580 (1932).

Holler: System der Anämien. Zschr. f. klin. Med. 1903, 1 (1926).

Illing: Beitrag zum Krankheitsbild der Panm. im Kindesalter. Fol. haemat. 62, 369 (1939).

Kato, Katsuji und P. E. Steiner: Hematologie and Pathologie of Aplastic Anemie occurring in a five-yearold child.

Kleinschmidt: Aplastische (Aregeneratorische) hämolytische Anämie im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. 81, 1 (1915).

Lindquist: Ueber aplastische Anämie bei einem Kinde. Mschr. Kinderh. 55, 407 (1933).

Lubarsch: aus Henke-Lubarsch.

Milhit: Jules, Levesque, Papaioannou et J. Fouquet: Bull. Soc. Pédiatr. Paris 30 (1932).

Morquio, Luis, Volpe: Anemies aplastiques infantiles. Rev. franc. Pédiatr. 9 (1933).

Muir: Brit. med. J. 1900 Nr. 2, 909.

Nägeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.

Neumann: Ein Fall von thrombopenischer Purpura mit Ausgang in aplastische Anämie. Z. Kinderh. 59, 124 (1937).

Oliveira: Ueber Erschöpfung des Knochenmarks bei einem zweijährigen Kinde. Virch. Arch. 296, 264 (1935).

Opitz: Grenzfälle auf dem Gebiet der perniciös-aplastischen Anämien. Arch. Kinderh. 86, 293 (1929).

Osato, Hashimoto, Takigawa: Ueber die aplastische Anämie oder Panmyelophthise Fol. haemat. 53 H. 1, 42.

Riemschneider: Ueber 2 Fälle von aregeneratorischer Anämie im Kindesalter. Münch. med. Wschr. 1933, 1996.

Rösch u. Holland: Ueber aplastische Anämie an Hand von 3 Fällen. Fol. haemat. 44, 48 (1931).

Rupilius: Ein Beitrag zu den Blutkrankheiten im Kindesalter. Jb. Kinderh. 143, 87 (1934).

Schmidt: Theoretische Grundlagen der Anämien im Kindesalter. Mtschr. d. Kinderh. 68, 110 (1937).

van Schoonhoven und van Beurden: Hämatologische Betrachtungen einer Anämie mit aplastischen Merkmalen und der Effekt der Milzexstirpation. Fol. haemat. 53, 2, 135 (1935).

Seiler: Zur Frage der reaktiven Blutkrankheiten. Dt. Arch. d. klin. Med. 177, 170 (1935).

Senator: Ueber lymphadenoide und aplastische Veränderung im Knochenmark. Ztschr. klin. Med. 54, 1 (1904).

Sonnenfeld: Zur Frage der aplastischen Anämie. Klin. Wschr. 1928, 1585.

Türk: Septische Erkrankungen bei Verkümmerung des Leukozytensystems. Wiener klin. Wschr. 1907 Nr. 6.

Ulrich: Zur Systematik aregeneratorischer und hyperplastischer Reaktionen des Blutsystems. Ztschr. d. Kinderh. 53, 487, 1932.

Vaquez et Aubertin: L'Anémie pernicieuse, d'apres les conceptions actuelles. Soc. méd. des hôpit. 1904.

Velde: Ueber 3 Fälle von aplastischer Anämie im Kindesalter. Arch. f. Kinderh. 107, 15, 1936.

Weber, F. Parkes und Weisswange: Aplastische Anämie und Leukämie. Dt. Arch. klin. Med. 128, 343, 1935.

Willy: Ergebnisse der Knochenmarkspunktion bei Anämie und haemorrhagischer Diathese. Mtschr. d. Kinderh. 68, 228 (1937)

Derselbe: Hyporegenerative Kinderanämie mit lymphoider Metaplasie des Knochenmarks. Jhb. d. Kinderh. 151, 3, 1938.

Zanaty: Weitere Untersuchungen zur medullären Lymphadenose. Virch. Arch. 294, 80, (1935).

Lebenslauf.

Ich, Gerhard Bruno H e i l m a n n , wurde am 21. November 1914 als dritter Sohn des damaligen Postsekretärs Bruno Heilmann und seiner Ehefrau Johanne geb. Stuck in Chemnitz geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule ging ich auf das Chemnitzer Staatsgymnasium über, was ich bis Quarta besuchte. Ostern 1928 siedelte ich auf die Fürsten- und Landesschule St. Afra nach Meißen über. Diese verließ ich nach Ablauf des Sexenniums mit dem Reifezeugnis. Hier war meine Liebe zu den Naturwissenschaften durch meinen verehrten Lehrer, Herrn Dr. Thielemann, aufs lebhafteste angeregt und gefördert worden. Ich genügte nun meiner Arbeitsdienstpflicht und begann in Leipzig mit dem Studium der Medizin. Im Herbst 1935 wurde ich zur Wehrmacht eingezogen, wo ich mich bald entschloß, die Sanitäts-Offiziers-Laufbahn einzuschlagen. Ich setzte meine Studien in Berlin und München fort, um sie in Berlin zum Abschluß zu bringen.